Laboratoire Central de Biochimie

CHU Mustapha - Alger

Les Hormones Stéroïdes

Dr.S.Ali

Plan

1. C'est quoi ?
   - 1.1. Les stéroïdes
   - 1.2. Les Hormones Stéroïdes
   - 1.3. Leurs caractéristiques communes
   - 1.4. La différence entre eux

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes
   - 2.1. Structure du noyau de base
   - 2.2. Nomenclature
   - 2.3. Classification
     - 2.3.1. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau estrane
     - 2.3.2. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau androstane
     - 2.3.3. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau prégnane
     - 2.3.4. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau cholestane

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.1. Classification selon le rôle

3.2. Lieu de synthèse

3.3. Précurseur

3.3.1. Origine du cholestérol

3.4. Etape commune

3.4.1. Biosynthèse de la prégnenolone (C21)

3.4.2. Adressage du cholestérol

3.5. Différentes types de réaction

3.6. Biosynthèse des Minéralocorticoïdes

3.7. Biosynthèse des glucocorticoïdes

3.8. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde

1. C'est quoi ?

1.1. Les Stéroïdes

Les stéroïdes de l'organisme sont nombreux et comprennent des molécules variées comme:

- ❑ Le cholestérol
- ❑ La vitamine D
- ❑ Les sels biliaires
- ❑ Les hormones stéroïdes.

1. C'est quoi ?

1.2. Les hormones Stéroïdes

Les hormones stéroïdes de l'organisme humain sont représentées par :

- Les glucocorticoïdes
- Les minéralocorticoïdes
- Les androgènes
- Les œstrogènes
- Les progestagènes.

05 Classes

1. C'est quoi ?

1.3. Leurs caractéristiques communes ?

Les stéroïdes sont des molécules lipidiques possédant une structure chimique de base à 17 atomes de carbones disposés en quatre anneaux , appelée noyau stérane ou noyau

Cyclopentanoperhydrophénantréne.

Cholestérol

1. C'est quoi ?

1.3. Leurs caractéristiques communes ?

Toutes les hormones stéroïdes ont en commun 3 caractéristiques principales:

1. Ayant même filiation métabolique issue du cholestérol, elle sont structuralement apparentées;
2. Ce sont de puissants messagers qui régulent de nombreuses et essentielles fonctions physiologiques;
3. Leurs récepteurs sont des récepteurs nucléaires jouant le rôle de facteurs de transcription.

1. C'est quoi ?

1.4. La différence entre eux ?

Bien que les stéroïdes aient la même structure de base , leur rôle dans l'organisme est totalement différent.

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.1. Structure du noyau de base

Le noyau stérane ou noyau

cyclopentanoperhydrophénantrène

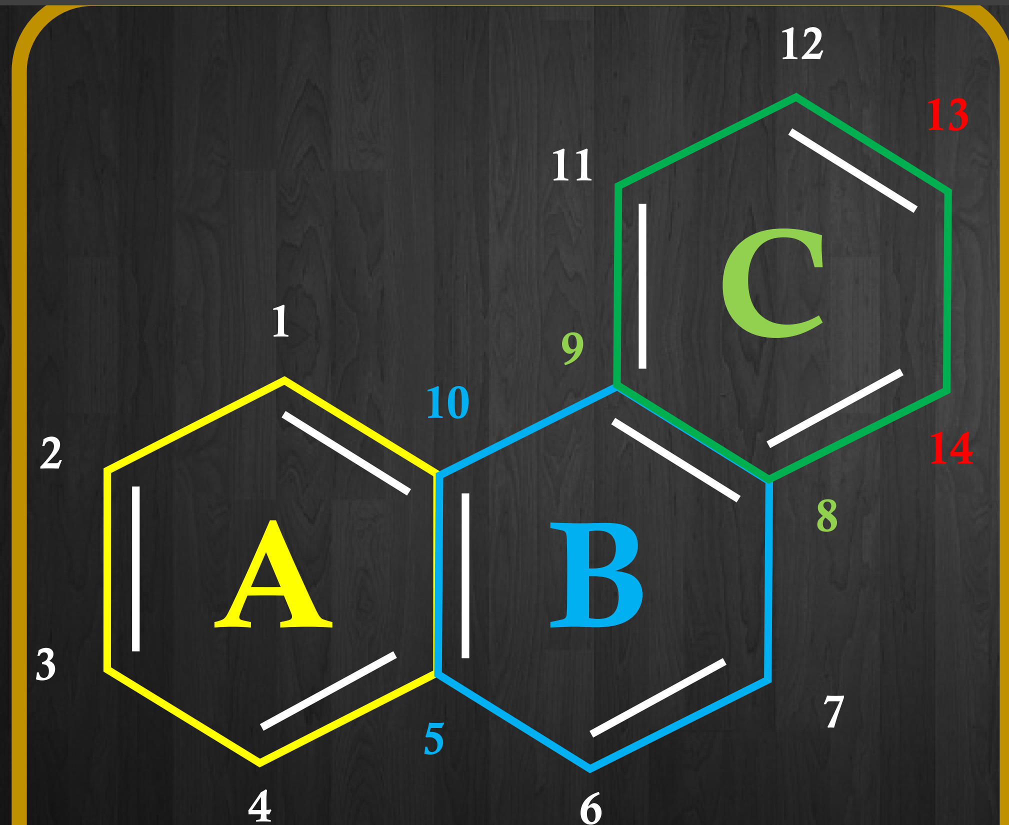
est formé par l'adjonction de

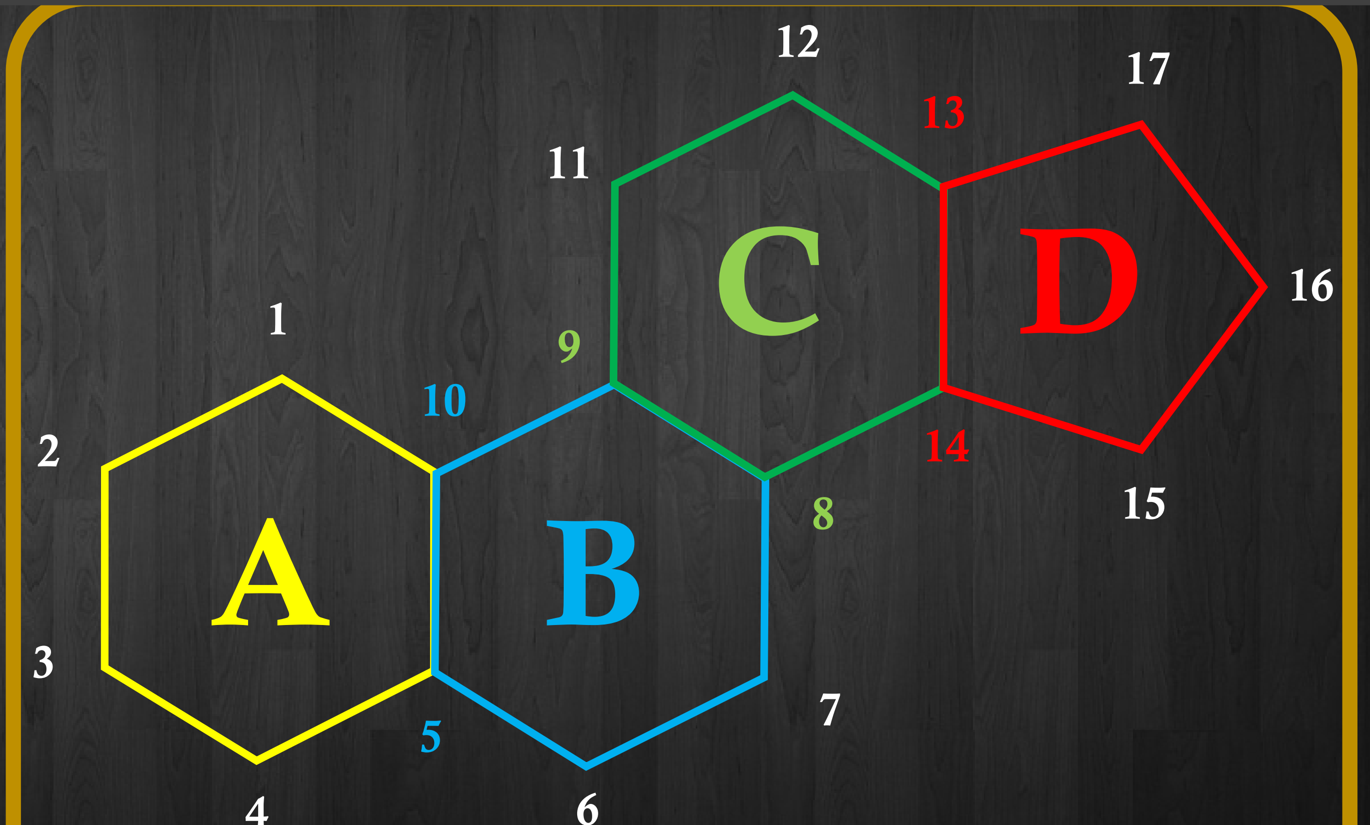
3 cycles à 6C (A, B, C) appelé le noyau phénanthrène

et d'un cycle à 5C (D),

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

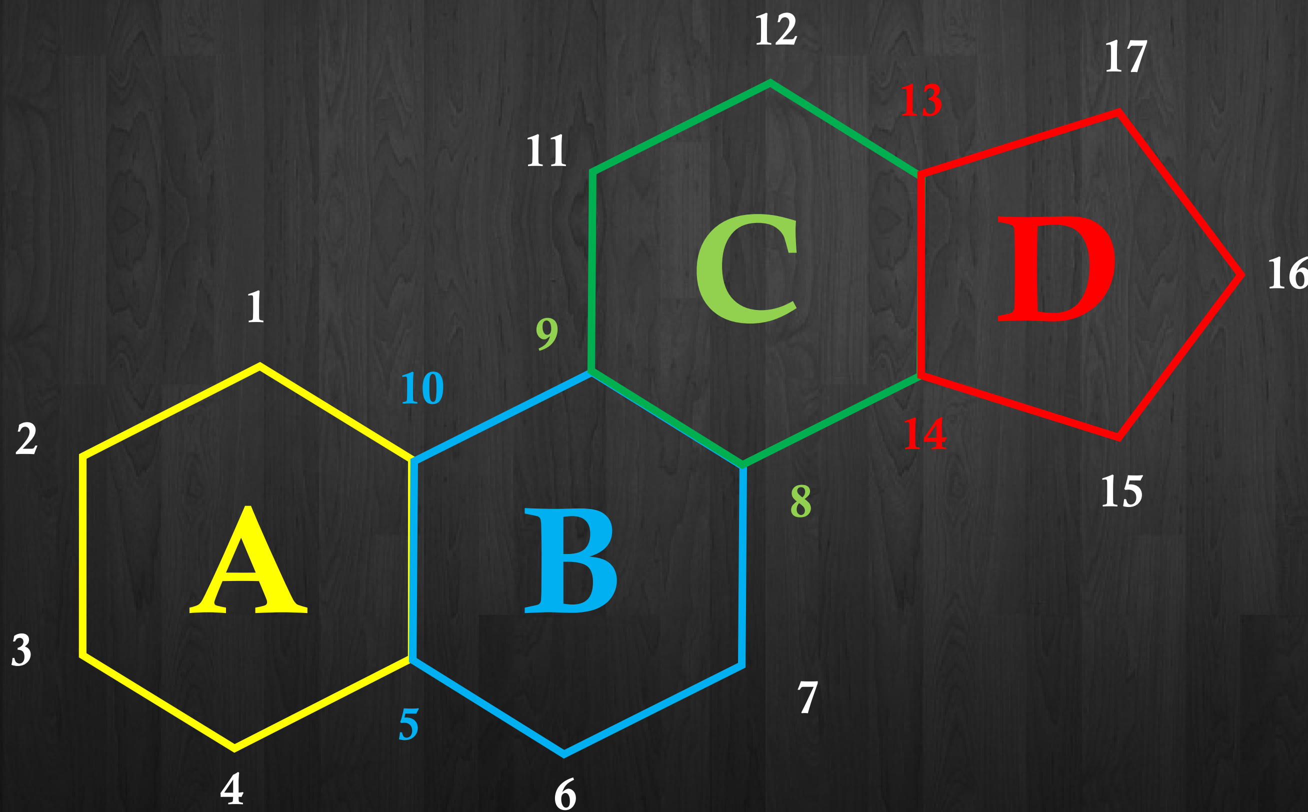
2.1. Structure du noyau de base





2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.1. Structure du noyau de base



il possède 6 carbones asymétriques

(5,10, 8, 9,13 et 14)

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.2. Nomenclature

La nomenclature des stéroïdes dérive du carbure correspondant, selon des règles systématiques convenues par l'union internationale de chimie pure et appliquée (UIPAC) :

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.2. Nomenclature

1. Si ce carbure comporte une double liaison on indique avant le nom du carbure sa position en transformant la désinence ane en ène

Stérane



Stérène

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.2. Nomenclature

2. On indique ensuite **les fonctions oxygénées** en mentionnant **les numéros de carbones** qui les portent, dans l'ordre de numéro croissant

Si le carbure comporte **une fonction hydroxyle (OH)** : il est indiqué dans le nom par le préfixe **hydroxyl** ou suffixe **ol**

Stérane



Stérol

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.2. Nomenclature

2. On indique ensuite les fonctions oxygénées en mentionnant les numéros de carbones qui les portent, dans l'ordre de numéro croissant

Si le carbure comporte une fonction cétone (c=o) : elle est indiquée dans le nom par le préfixe oxo ou le suffixe one

Stérane



Stérone

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

Les stéroïdes sont classés en fonction de :

1. Classification structurale
   1.1. Nombre de carbone.
   1.2. Noyau de base

2. Classification Biologique (Hormonale)

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

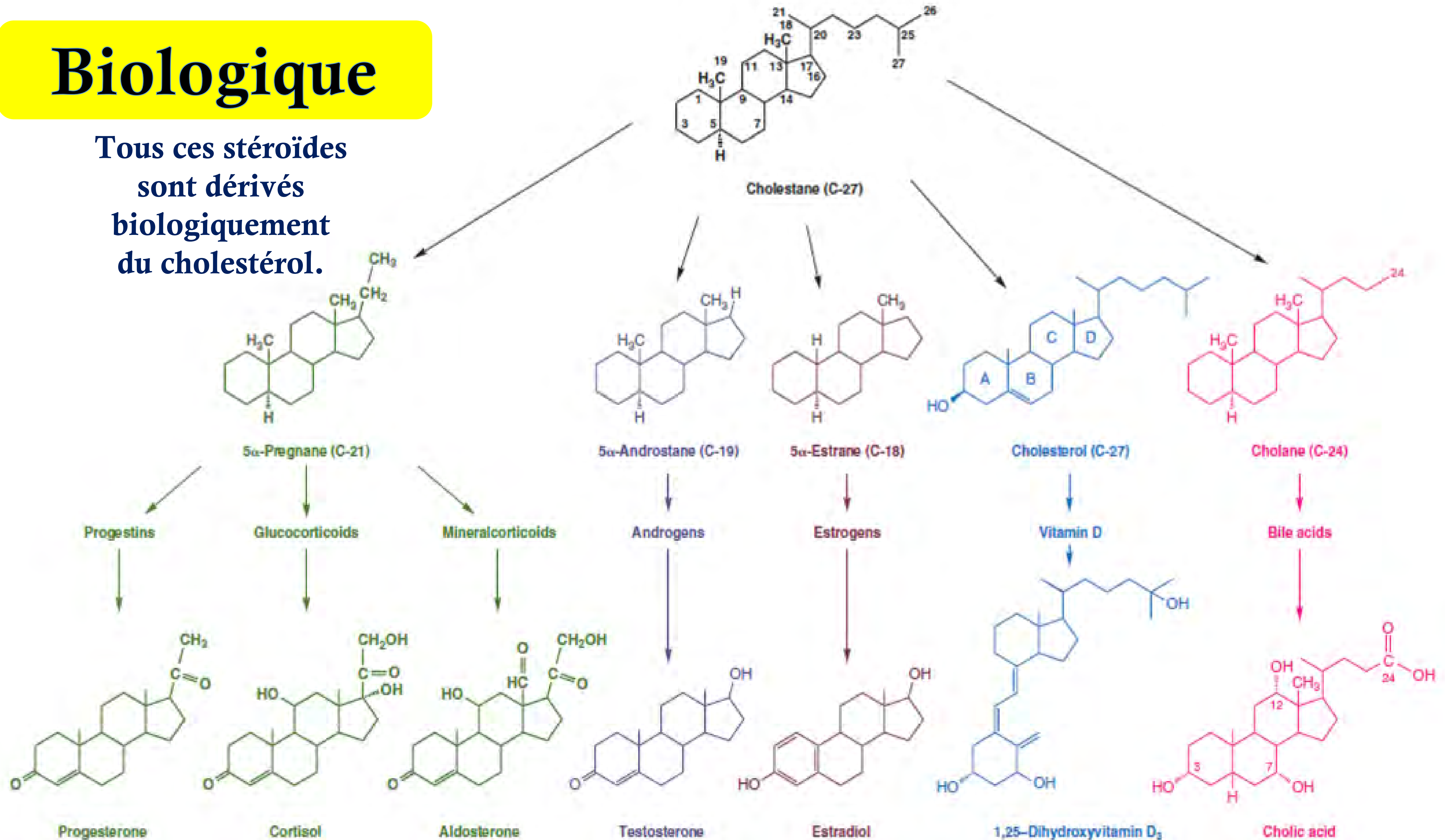
En tenant compte de ces deux types de classification , il existe six familles d'hormones stéroïdes :

- Minéralocorticoïdes
- Les Œstrogènes
- Glucocorticoïdes
- Les Progestins
- Androgènes
- Vitamine D

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

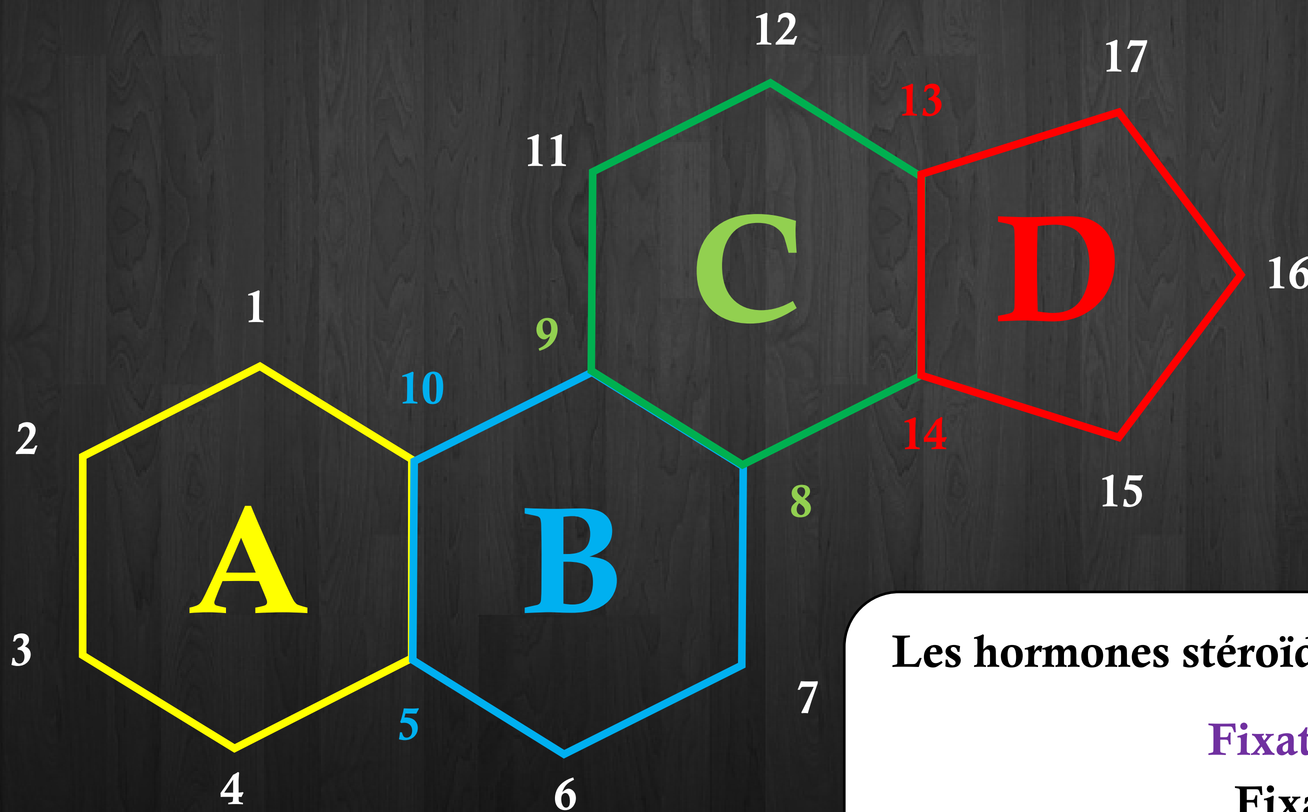
2.3. Classification

Classification des stéroïdes			
Classe	**Noyau de Base**	**Nombre de Carbone**	**Hormones Actives**
Œstrogènes	ESTRANE	C18	Œstradiol
Androgènes	ANDROSTANE	C19	Testostérone
Progestins	PRÉGNANE	C21	Progestérone
Glucocorticoïdes	PRÉGNANE	C21	Cortisol
Minéralocorticoïdes	PRÉGNANE	C21	Aldostérone
Vitamine D	CHOLESTANE	C27	1.25 dihydroxycalciférol


Biologique
Tous ces stéroïdes sont dérivés biologiquement du cholestérol.
Cholestane (C-27)
5α-Pregnane (C-21)
5α-Androstane (C-19)
5α-Estrane (C-18)
Cholesterol (C-27)
Cholane (C-24)
Progestins
Glucocorticoids
Mineralcorticoids
Androgens
Estrogens
Vitamin D
Bile acids
Progesterone
Cortisol
Aldosterone
Testosterone
Estradiol
1,25–Dihydroxyvitamin D3
Cholic acid

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification



Structural

il possède 6 carbones asymétriques

(5,10, 8, 9,13 et 14)

Les hormones stéroïdes dérivent toutes du noyau stérane après

Fixation de radicaux oxygénés.

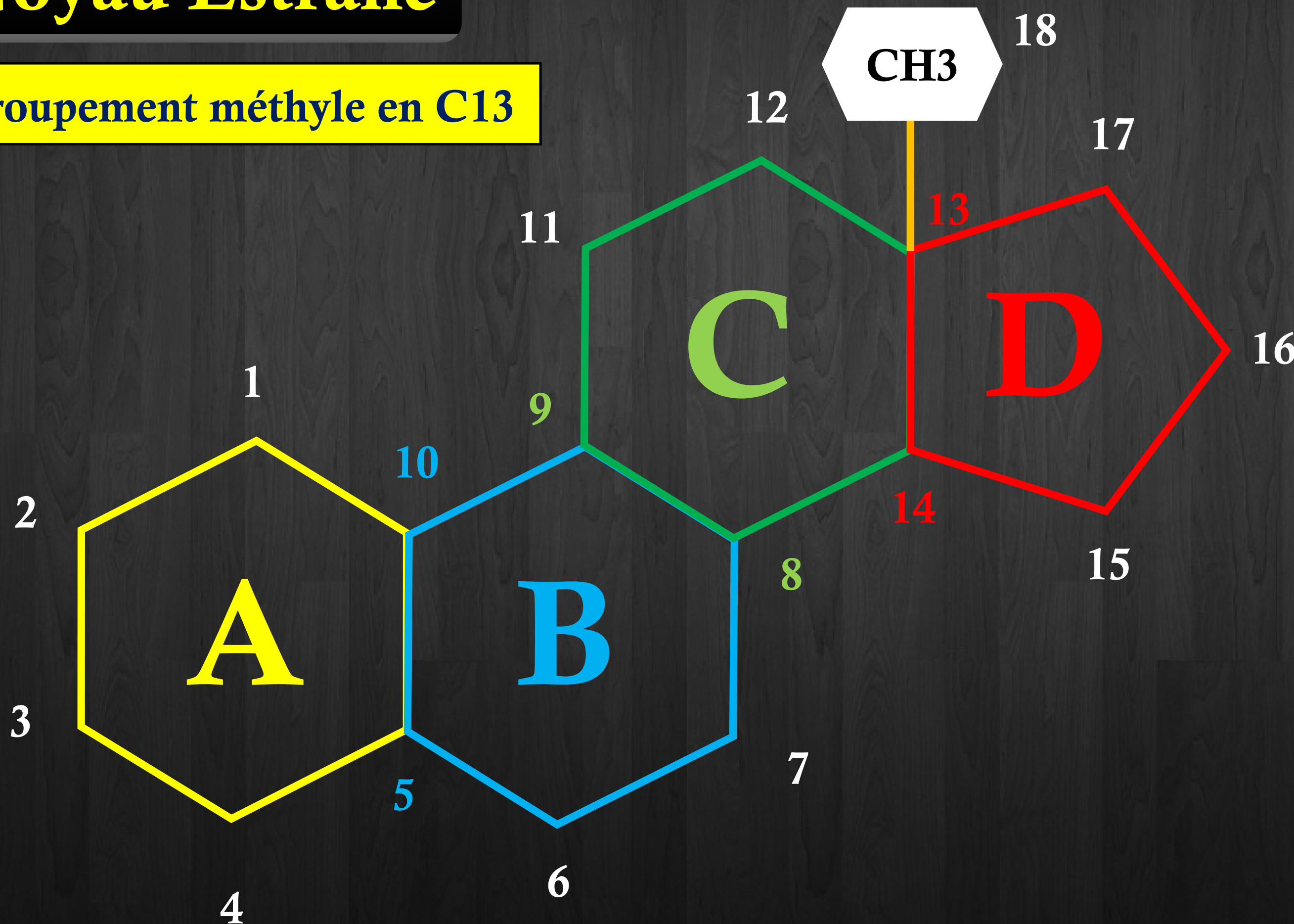
Fixation de chaines latérales

Désaturation.

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.1. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau estrane



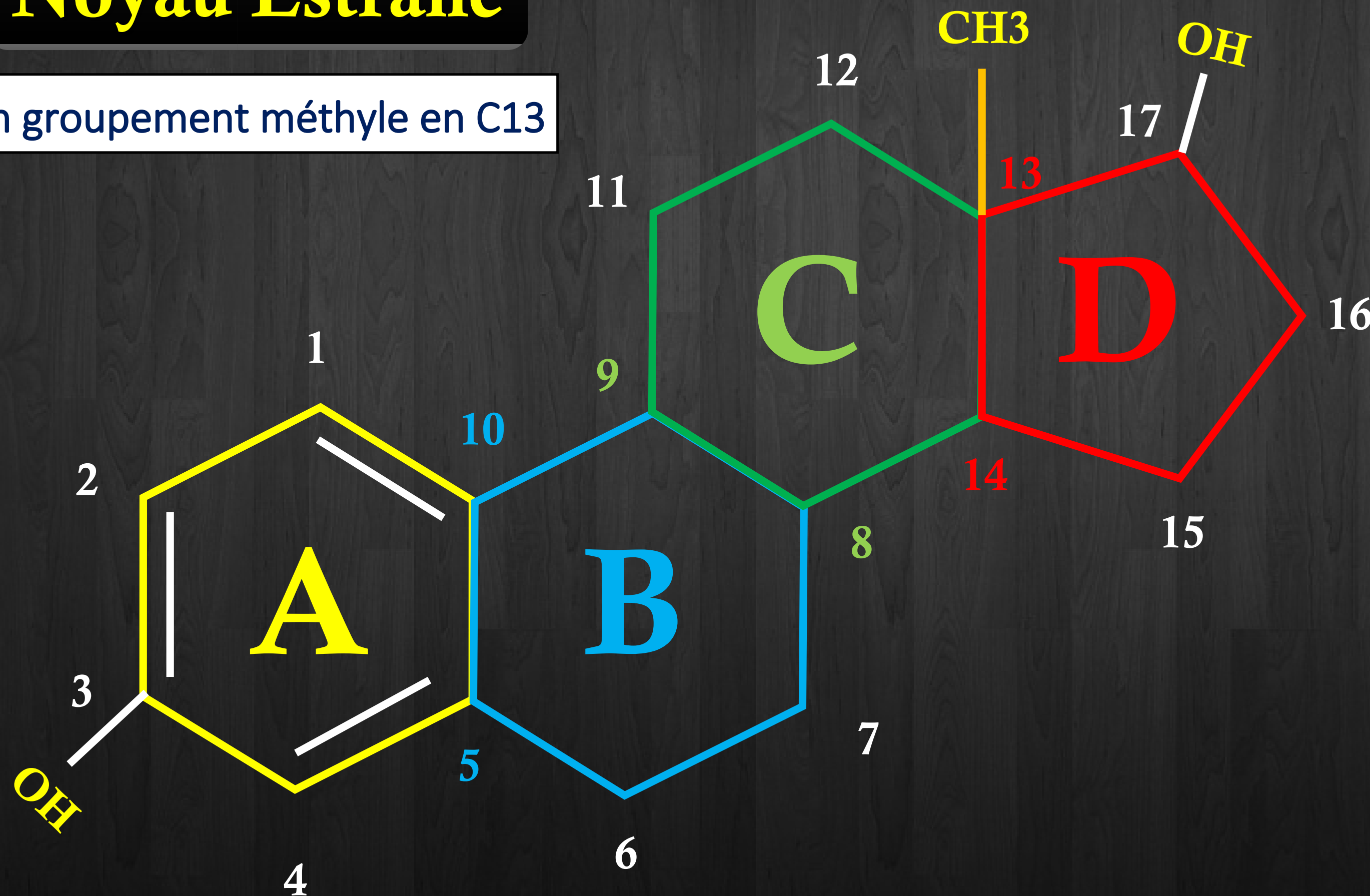
œstrogènes

Fonctions nécessaires à l'activité des estrogènes
-le noyau aromatique (benzène) -la fonction hydroxyle (OH) en C3

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.1. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau estrane



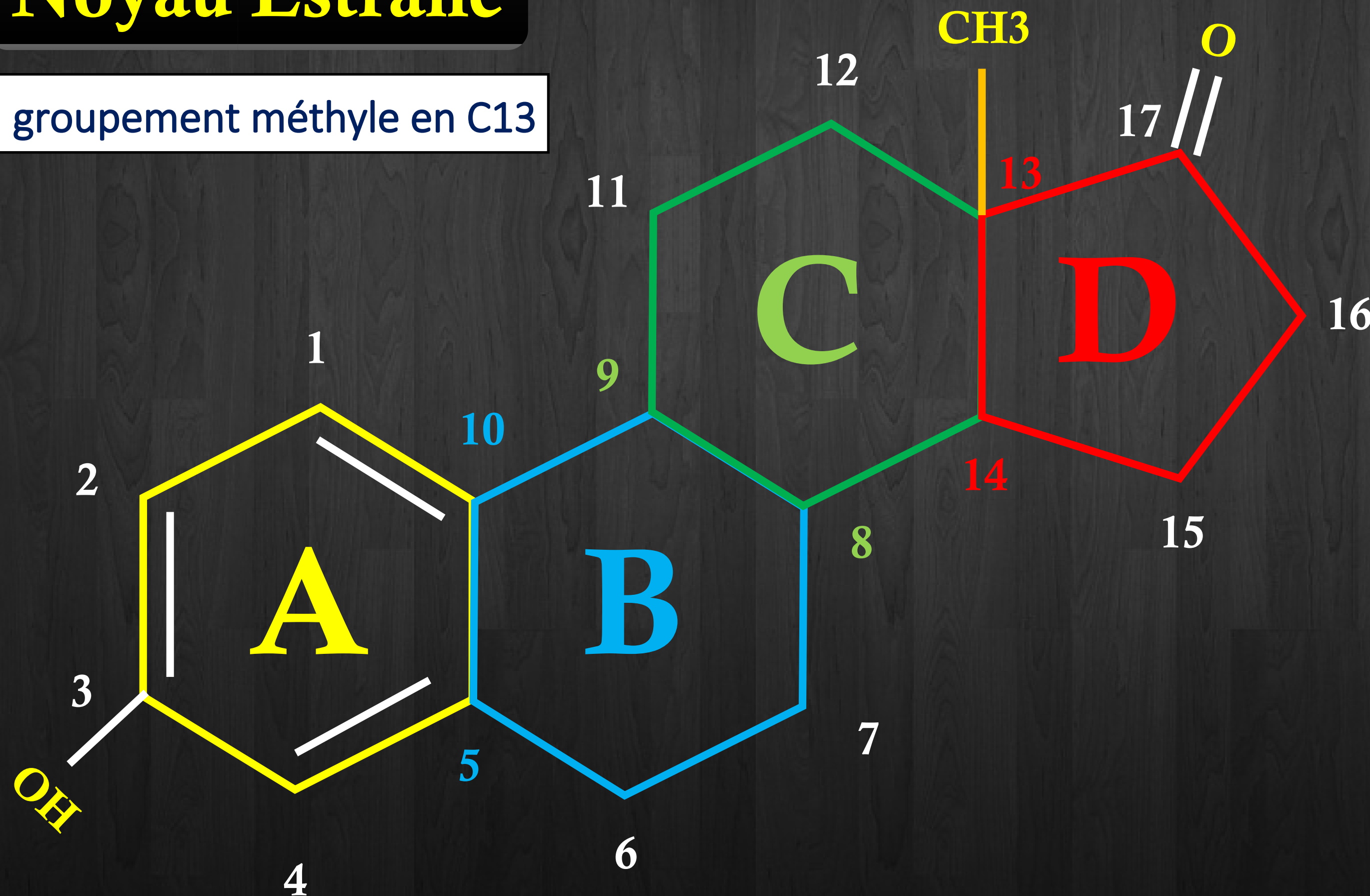
œstrogènes

L'œstradiol(E2)

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.1. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau estrane



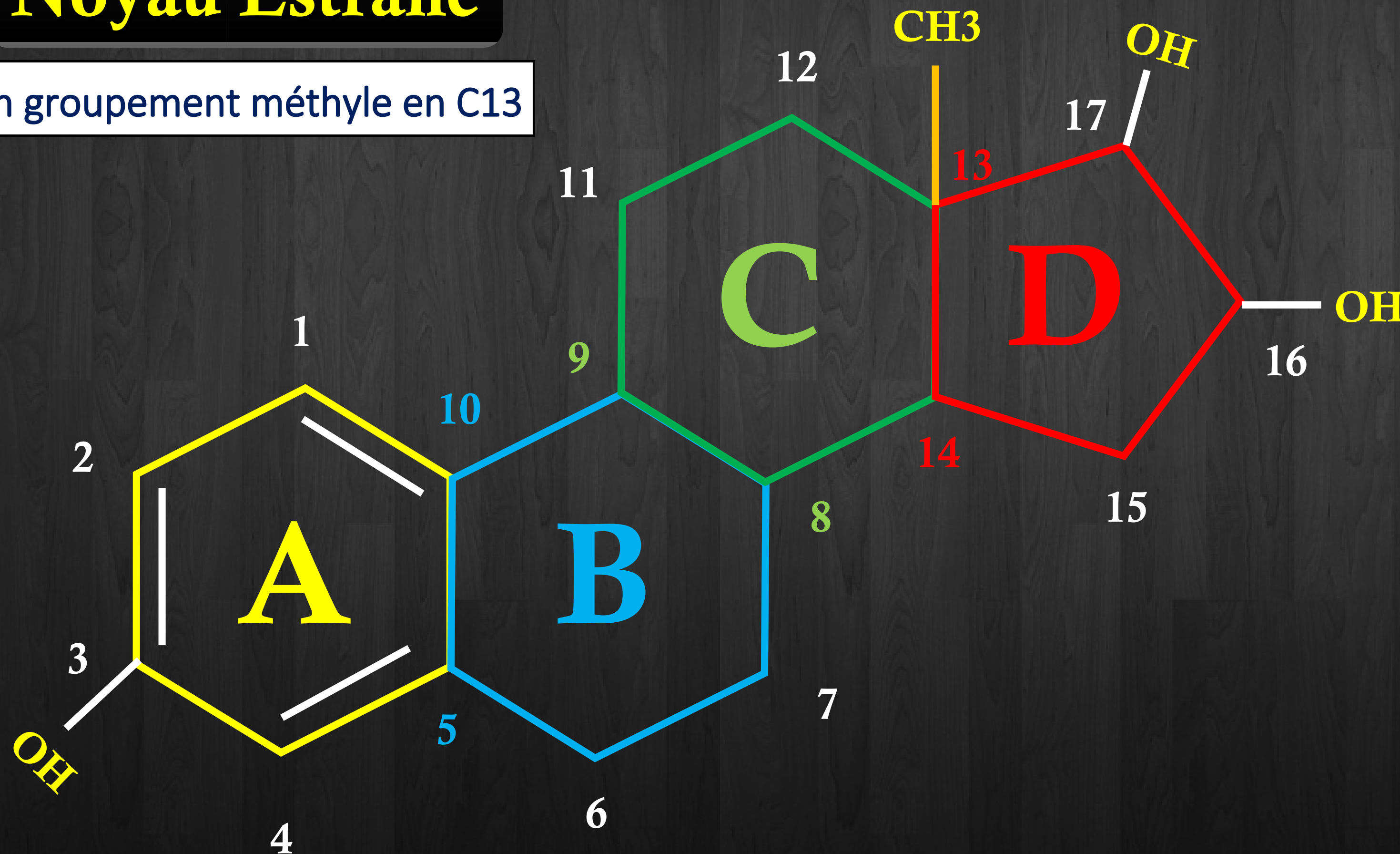
œstrogènes

L'œstrone (E1)

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.1. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau estrane



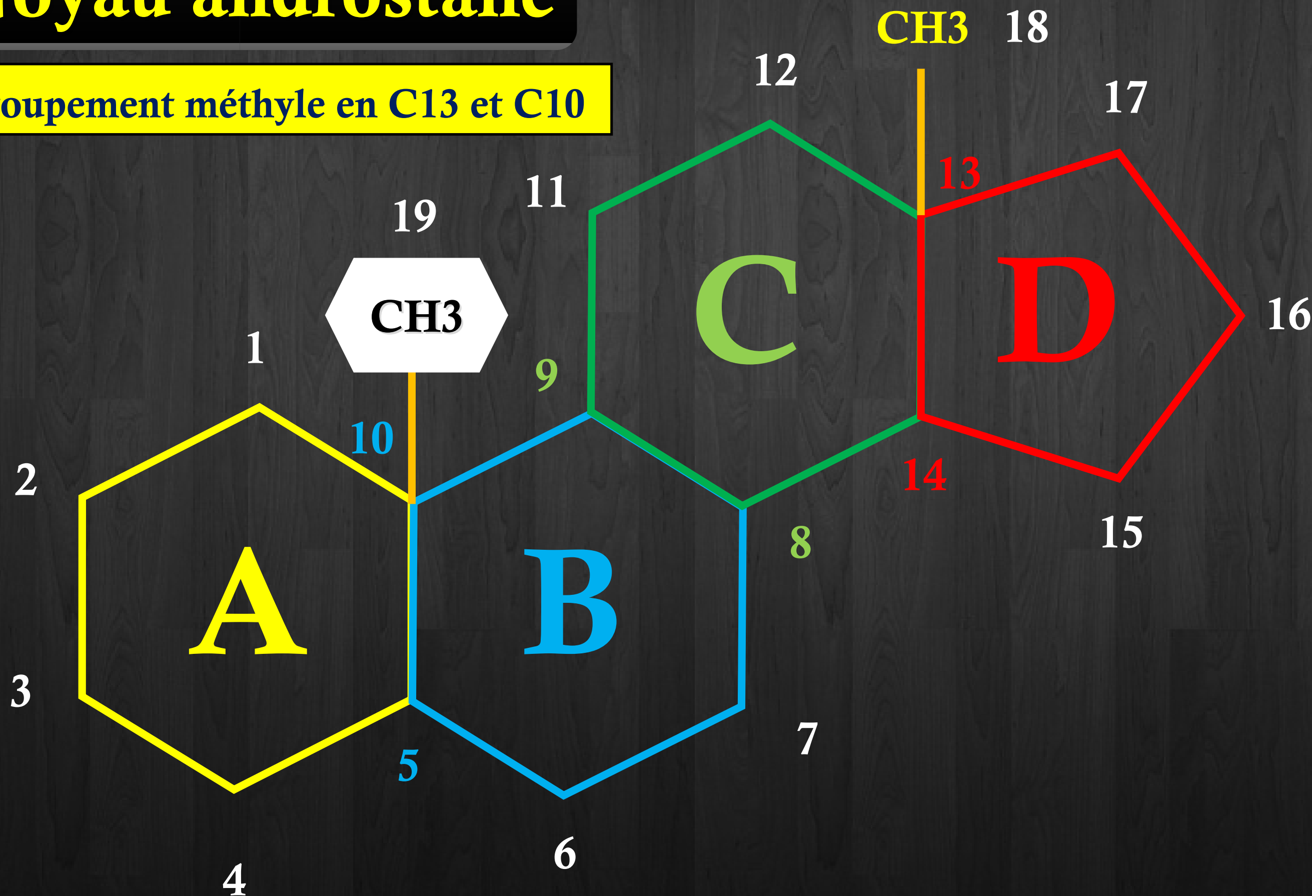
œstrogènes

L'oestriol (E3)

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.2. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau androstane



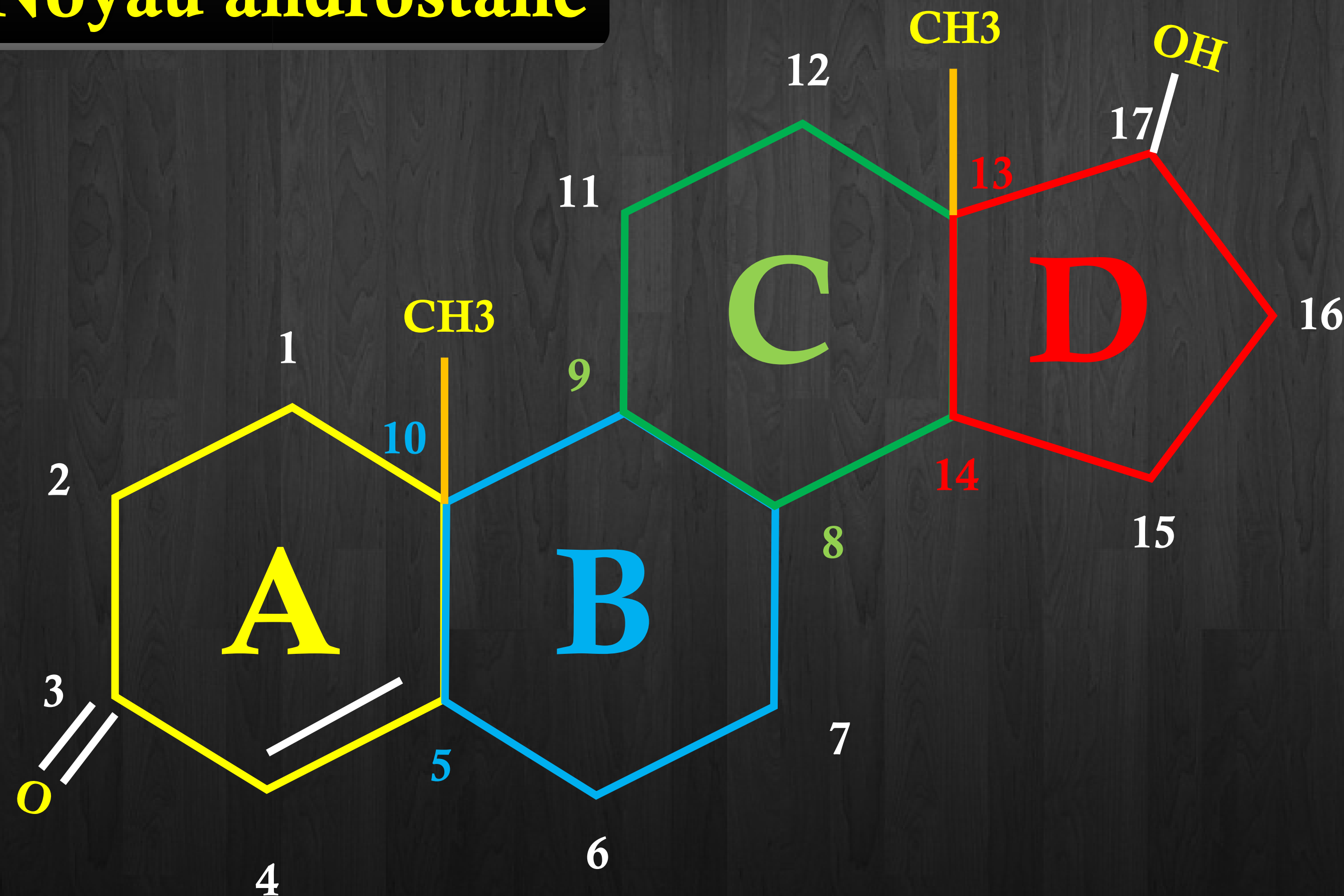
Androgènes

Fonctions nécessaires à l'activité des androgènes
-le noyau stéroïde est essentiel pour l'activité -la fonction cétone(C=O) en C3 -la double liaison en C4 – C5

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.2. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau androstane



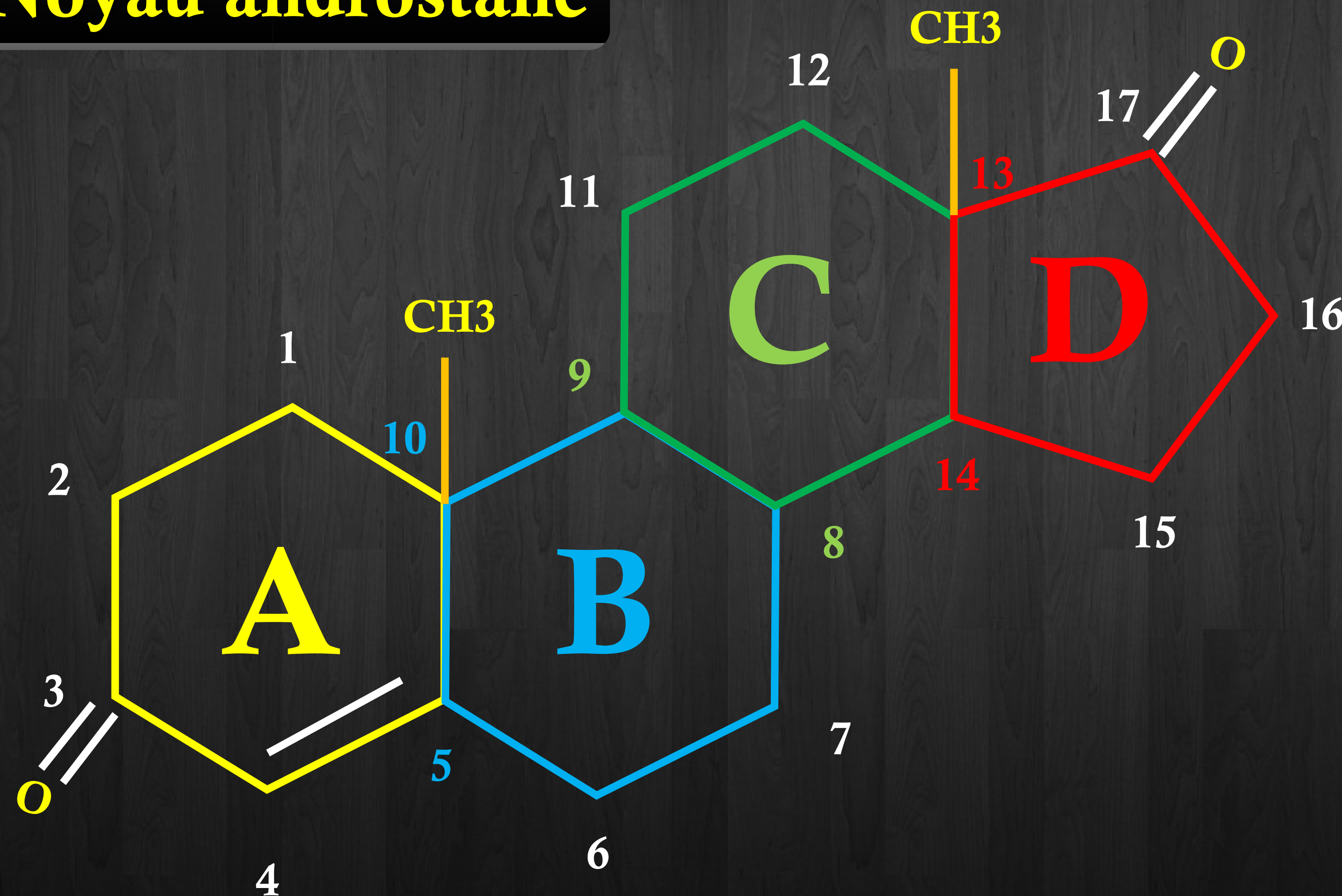
Androgènes

Testostérone

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.2. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau androstane



Androgènes

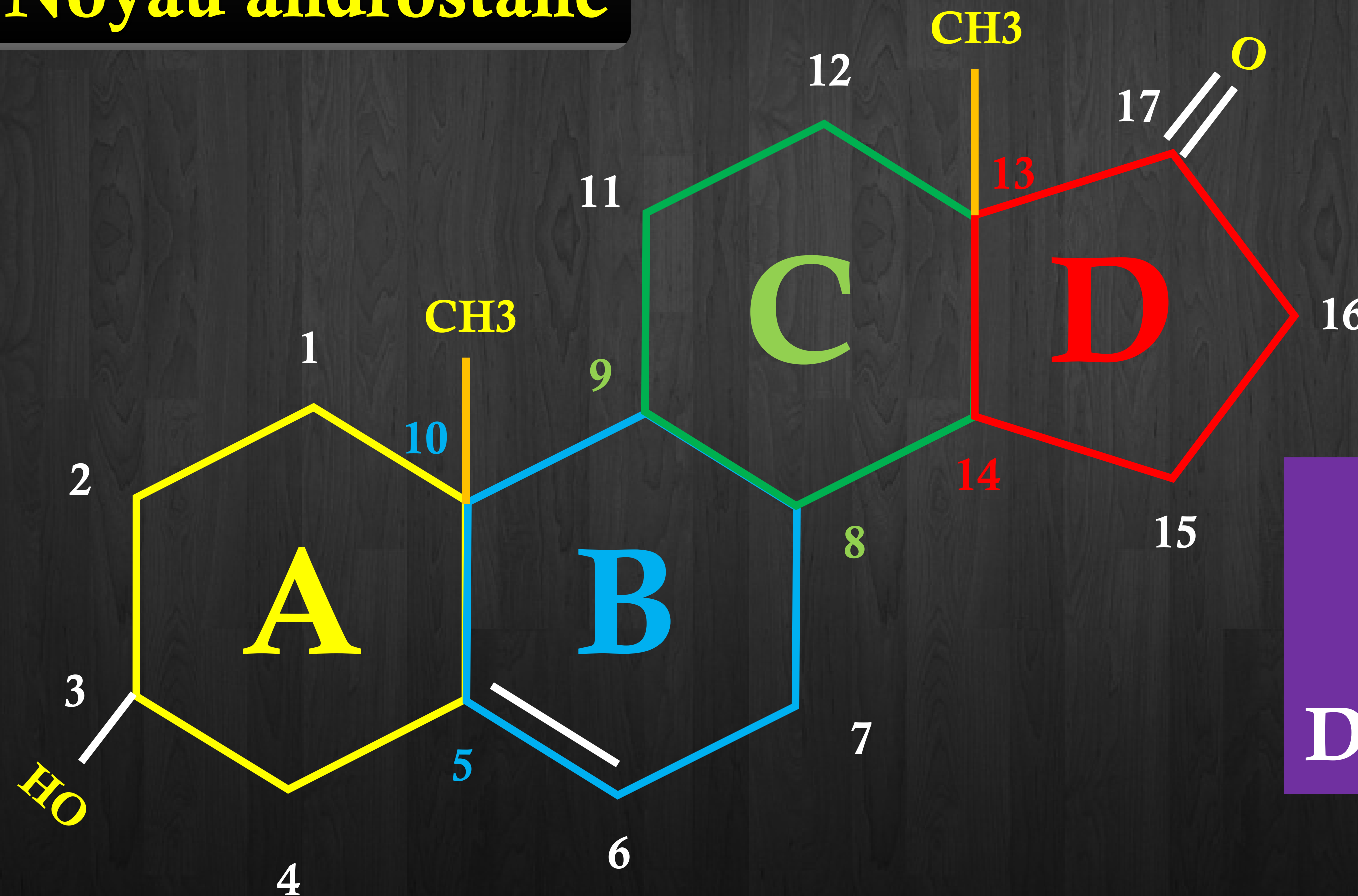
Androstène -dione

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.2. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau androstane

Noyau androstane



Androgènes

DHEA

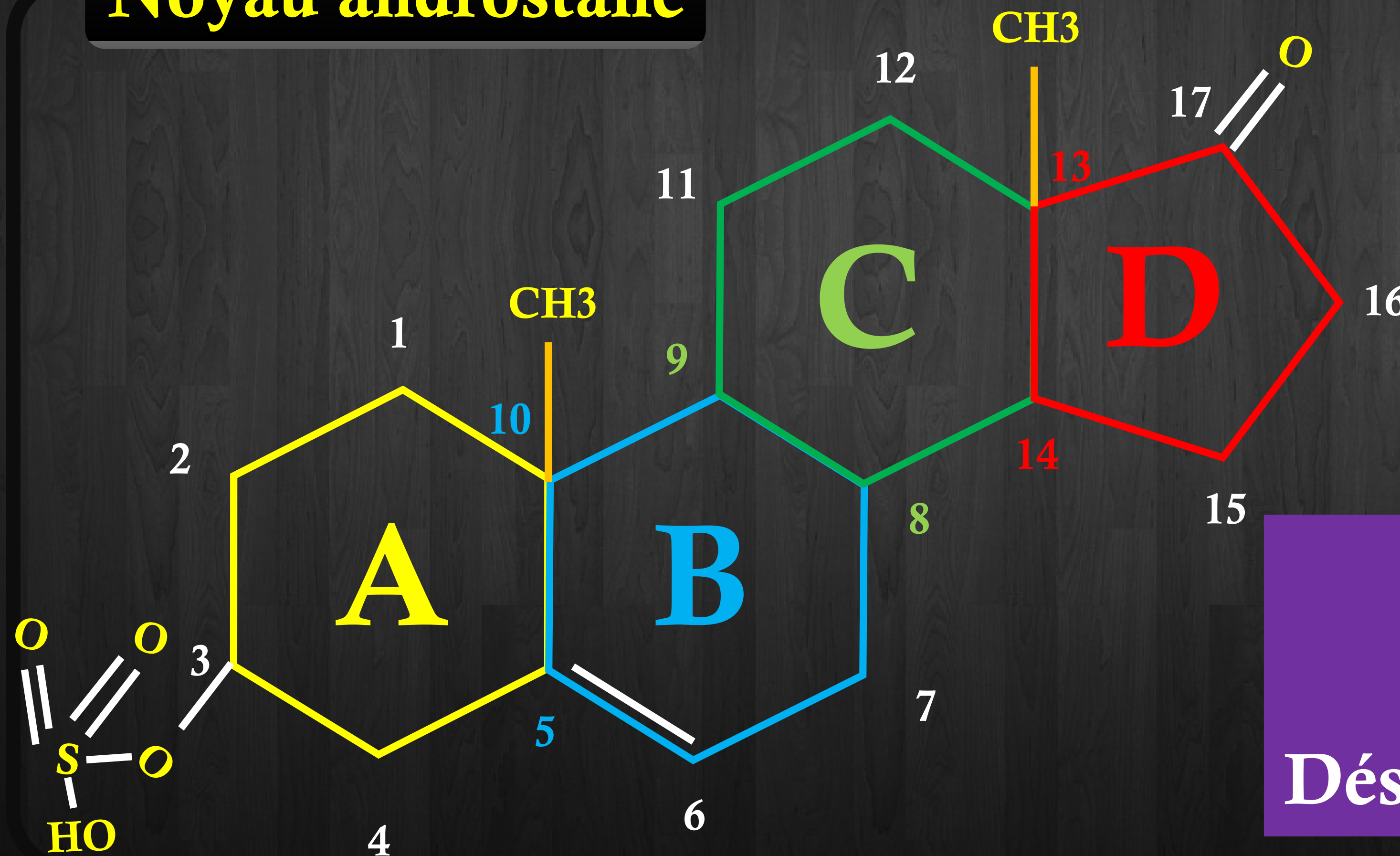
=

Déshydro-épiandrostérone

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.2. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau androstane



Androgènes

Sulfate de DHEA

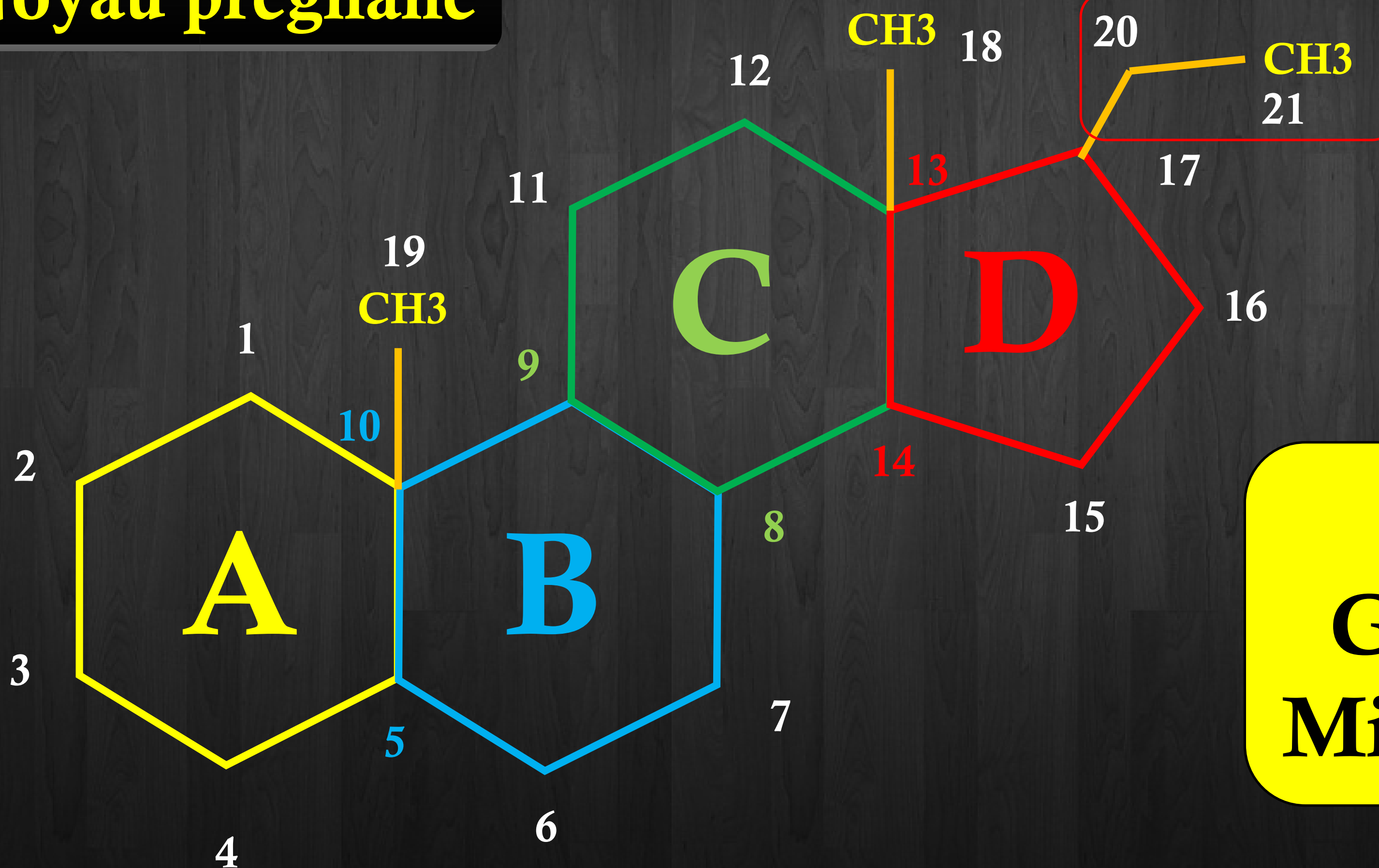
=

Déshydro-épiandrostérone

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.3. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau prégnane

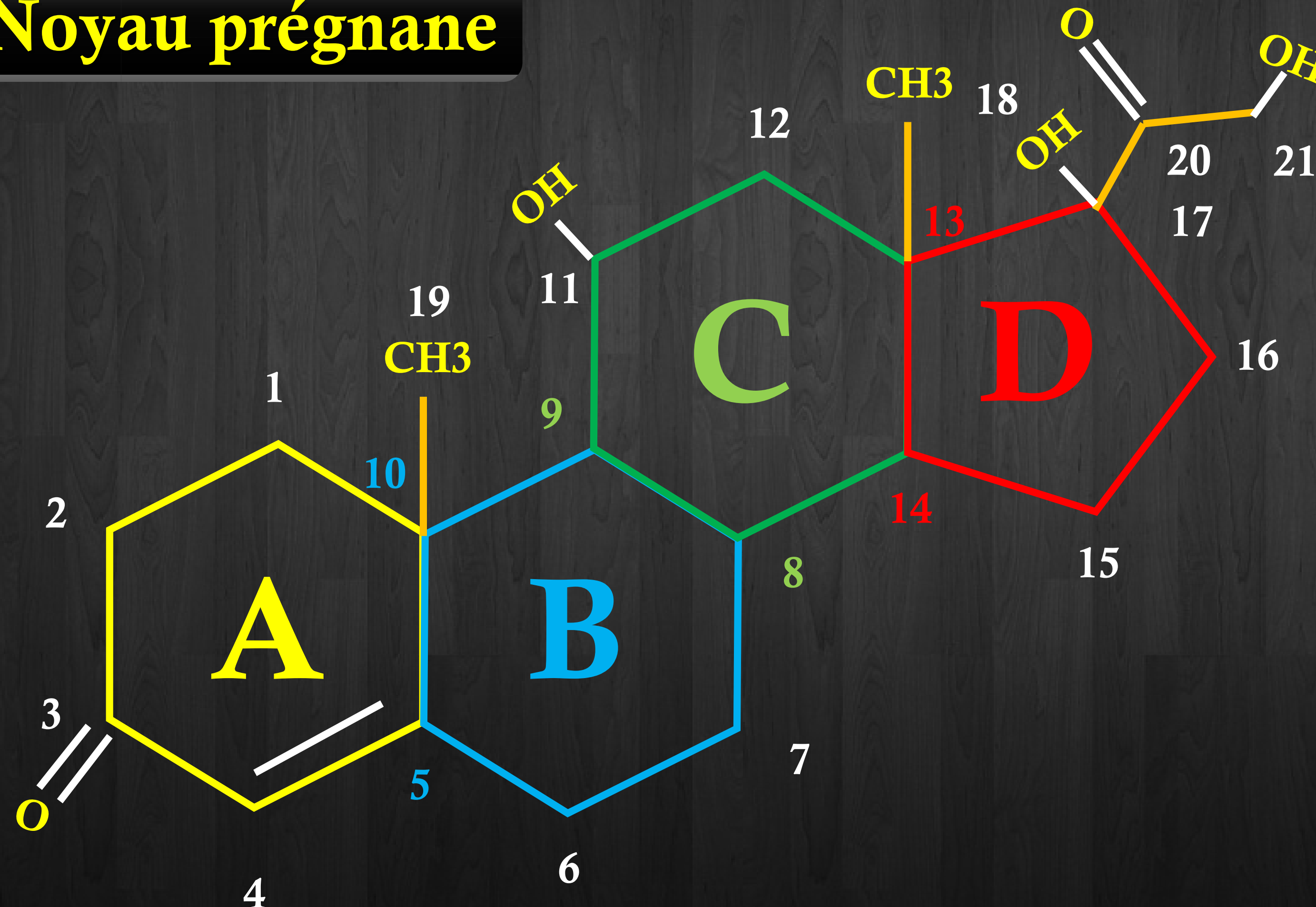


Progestins
Glucocorticoïdes
Minéralocorticoïdes

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.3. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau prégnane

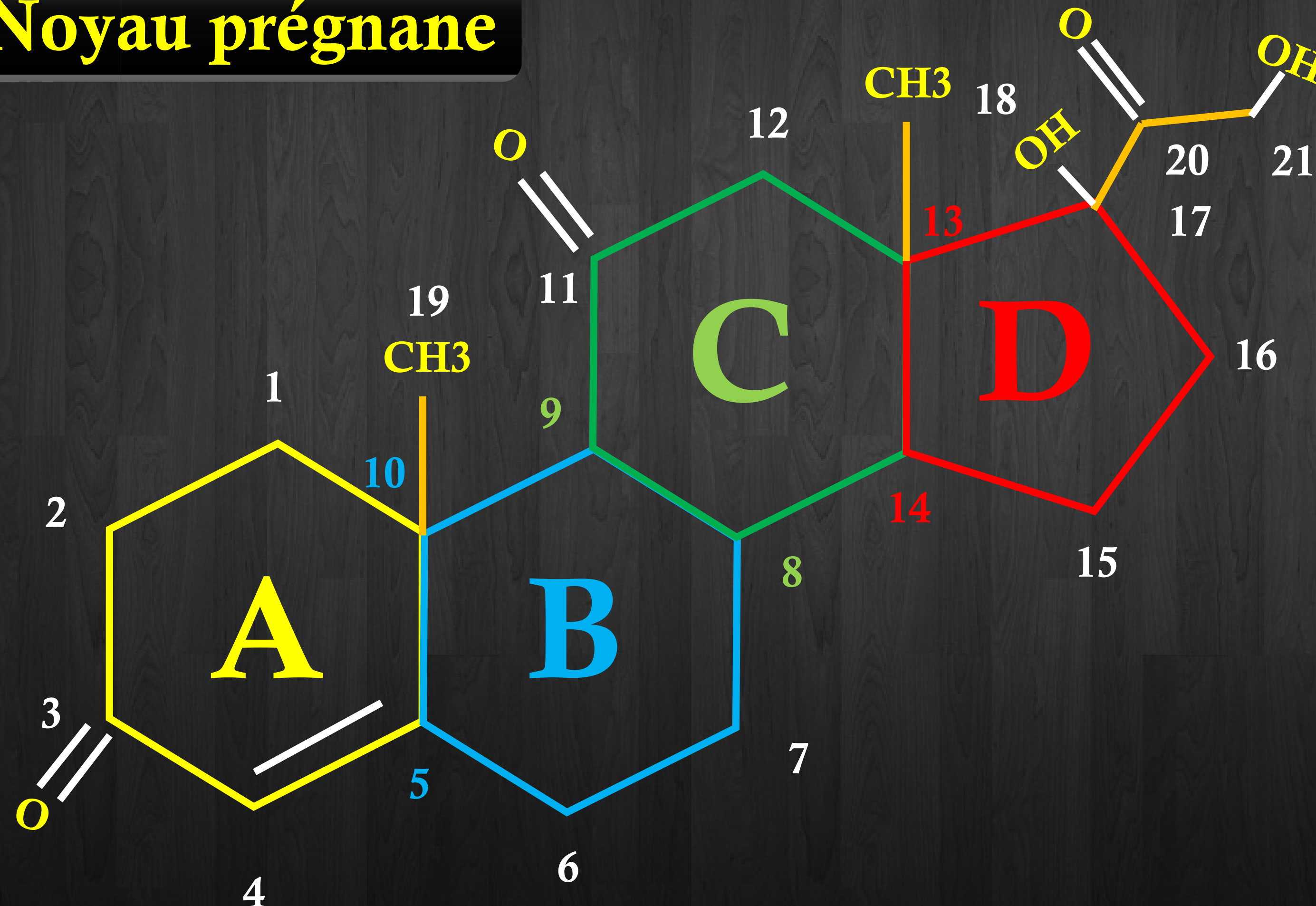


Cortisol

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.3. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau prégnane

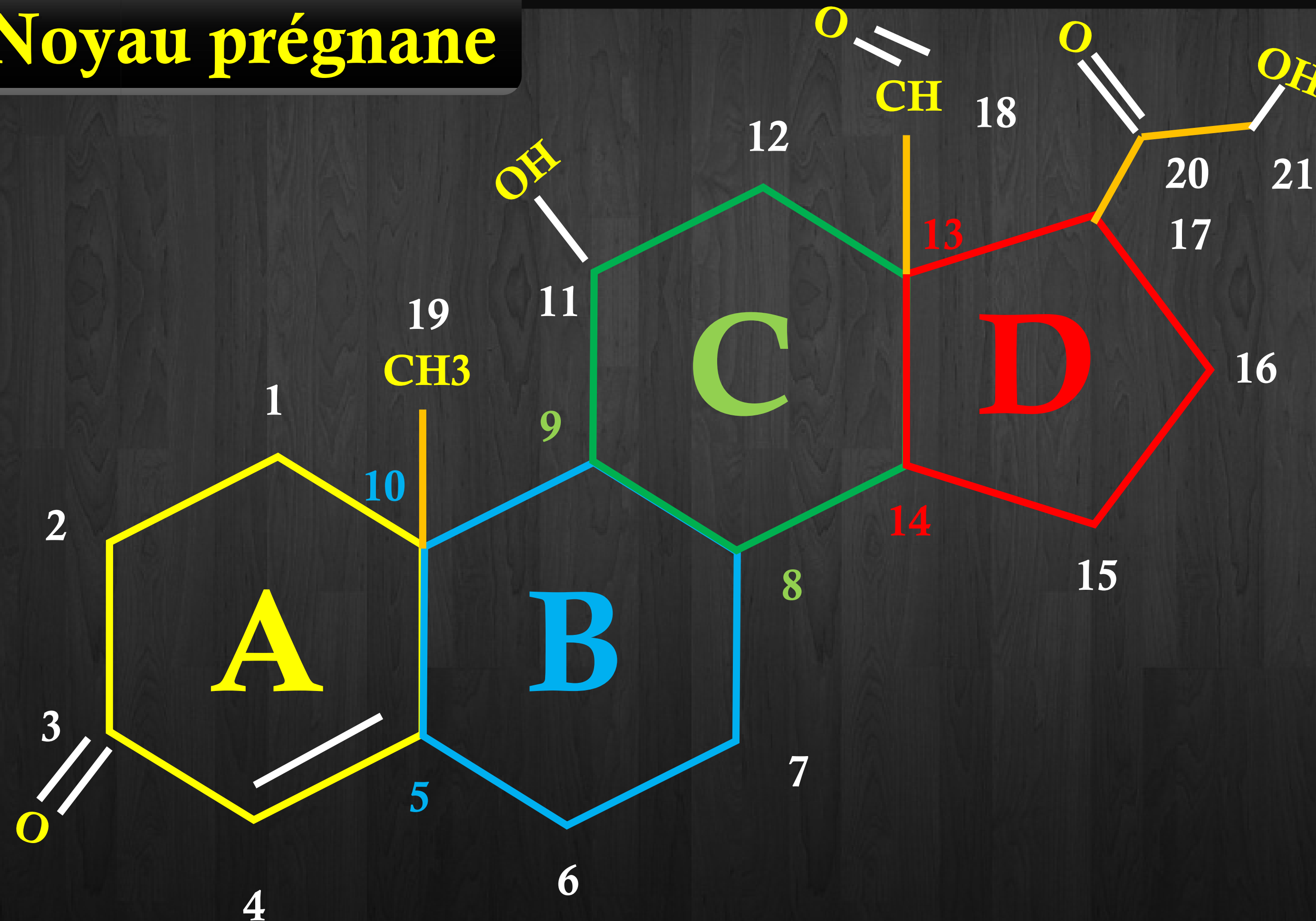


Cortisone

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.3. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau prégnane

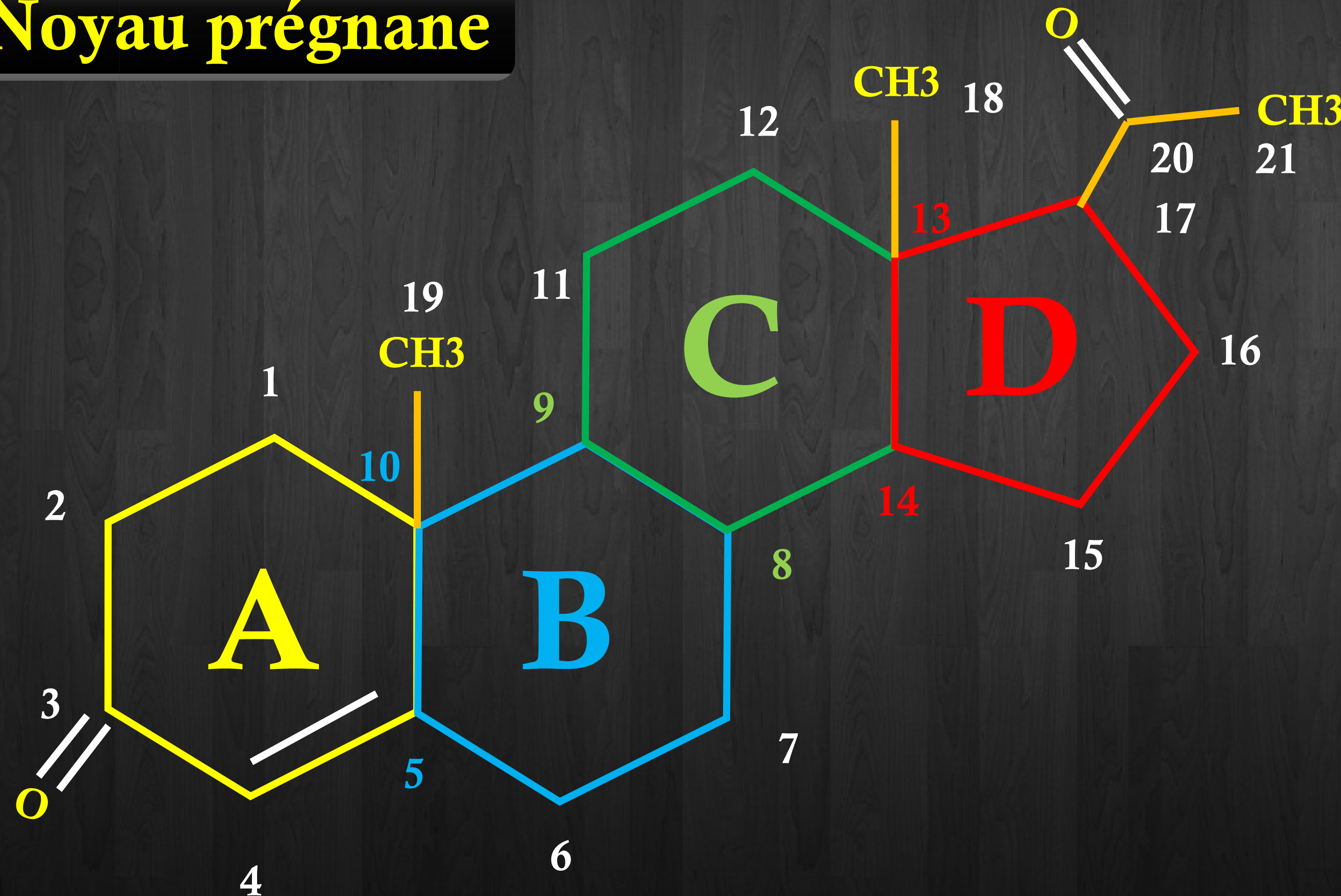


Aldostérone

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.3. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau prégnane

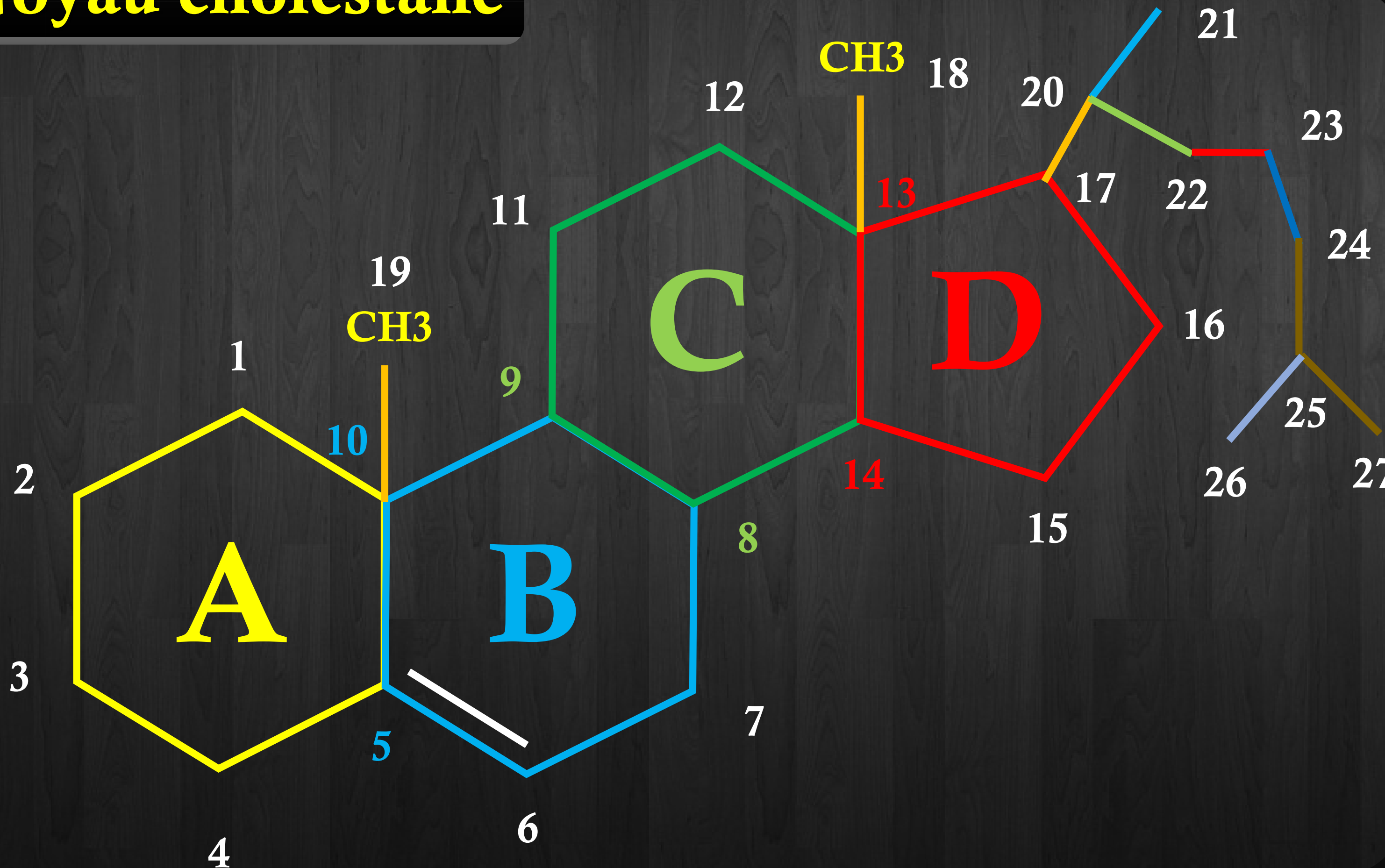


Progestérone

2. La Chimie des Hormones Stéroïdes

2.3. Classification

2.3.4. Les hormones stéroïdes dérivées du noyau cholestane



Cholestérol

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.1. Classification selon le rôle

On a 3 grands groupes d'hormones stéroïdes :

1) **Hormones sexuelles de nature stéroïdes** : refermant 3 sous groupes

- ✓ **Androgènes C19**
- ✓ **Estrogènes C18**
- ✓ **Progestagènes C21**

2) **Glucocorticoïdes C21**

3) **Minéralocorticoïdes C21**

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.2. Lieu de synthèse

Leurs principaux sites de production sont :

1. Testicules
2. Ovaire
3. Corticosurrénale

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.2. Lieu de synthèse

Leurs principaux sites de production sont :

1. Testicules
2. Ovaire
3. Corticosurrénale (Origine Embryologique **Méso dermique**)
   - Zone glomérulée (Externe) = Minéralocorticoïdes
   - Zone fasciculée (Médiane) = Glucocorticoïdes
   - Zone réticulée (Interne) = Androgène

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.3. Précurseur

Cholestérol

Le cholestérol est le point de départ de la biosynthèse de toutes les hormones stéroïdiennes, de la vitamine D3 et de son métabolite α 1, 25 $(OH)_2$ D3, ainsi que les acides biliaires.

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.3. Précurseur

3.3.1. Origine du cholestérol

Le taux de cholestérol total du corps est déterminé par un jeu complexe du cholestérol disponible sur

- Le plan alimentaire
- La synthèse de novo du cholestérol
- L'excrétion du cholestérol et des sels biliaires.

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.3. Précurseur

3.3.1. Origine du cholestérol

Cholestérol hépatique

Transporté par les LDL, et HDL
(95% du cholestérol utilisé dans la stéroidogenèse)

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.3. Précurseur

3.3.1. Origine du cholestérol

Stock intracellulaire de cholestérol

Les gouttelettes lipidiques (5% du cholestérol utilisé dans la stéroidogenèse), Ce cholestérol est estérifié il subit l'action de l'Hormone sensitive lipase(HSL) cytosolique pour donner du cholestérol libre.

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

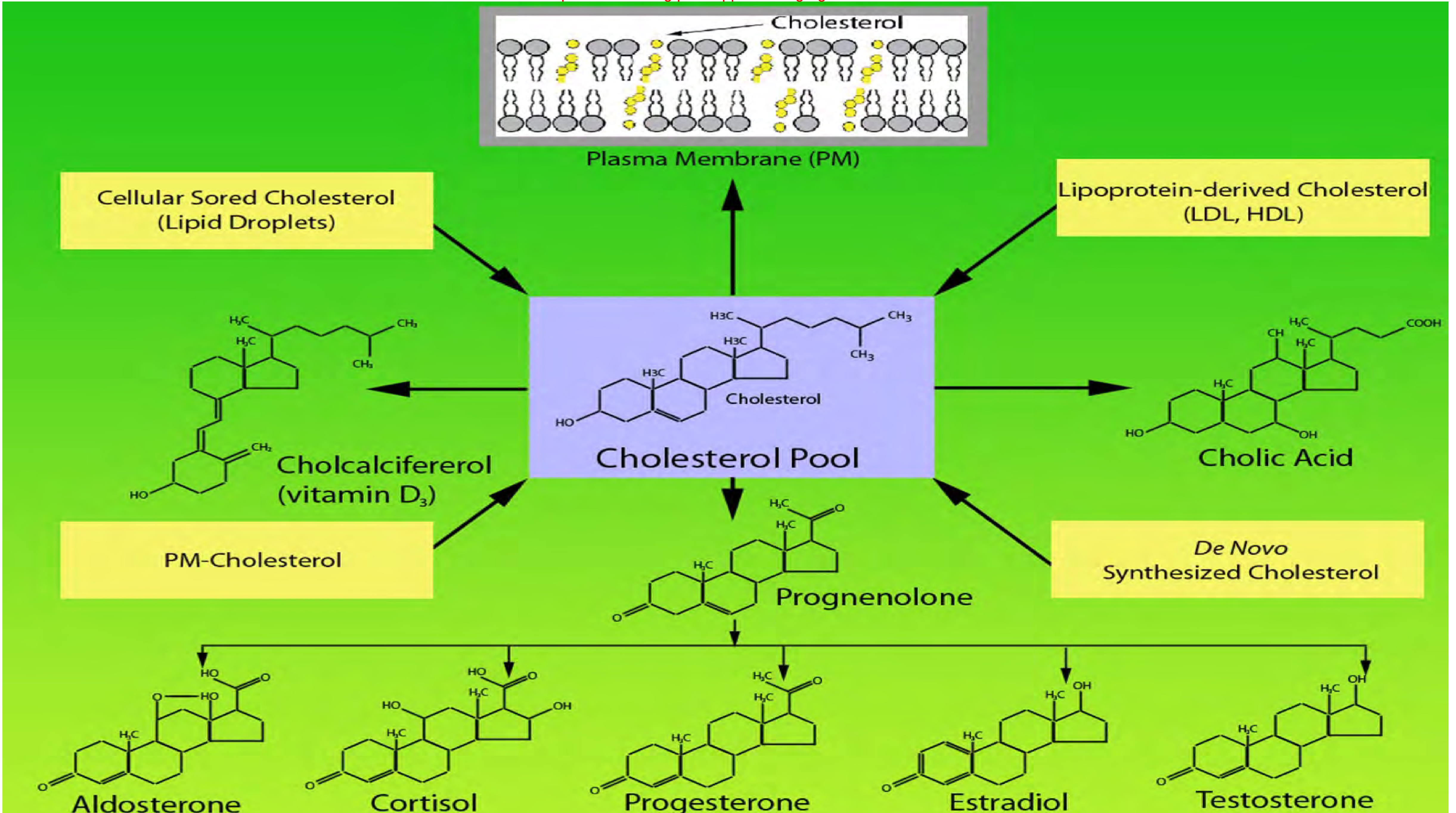
3.3. Précurseur

3.3.1. Origine du cholestérol

Synthèse de novo

Au niveau des tissus stéroidogènes

(<1%,négligable).


Cholesterol
Plasma Membrane (PM)
Cellular Sored Cholesterol
(Lipid Droplets)
Lipoprotein-derived Cholesterol
(LDL, HDL)
Cholesterol
Cholesterol Pool
Cholcalciferérol
(vitamin D3)
Cholic Acid
PM-Cholesterol
De Novo
Synthesized Cholesterol
Prognenolone
Aldosterone
Cortisol
Progesterone
Estradiol
Testosterone

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.4. Etape commune

3.4.1. Biosynthèse de la prégnenolone (C21)

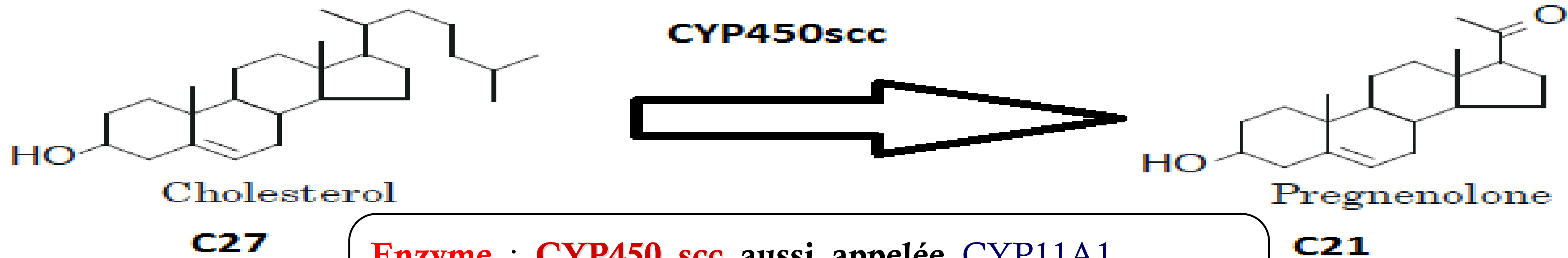
La **première réaction** de la **stéroidogenèse** est **mitochondrial** , le cholestérol doit donc y être transporté.

Étape limitante, siège de régulation de la stéroidogenèse

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.4. Etape commune

3.4.1. Biosynthèse de la prégnenolone (C21)



Enzyme : **CYP450 scc** **aussi appelée** CYP11A1 EC 1.18.1.6 possédant 3 activités enzymatiques: **20 hydroxylase, 22 hydroxylase, et 20-22 desmolase**

Localisation tissulaire : cortex surrénalien, **thèque interne de l'ovaire, cellule de Leydig des testicules, les cellules gliales (cerveau)**

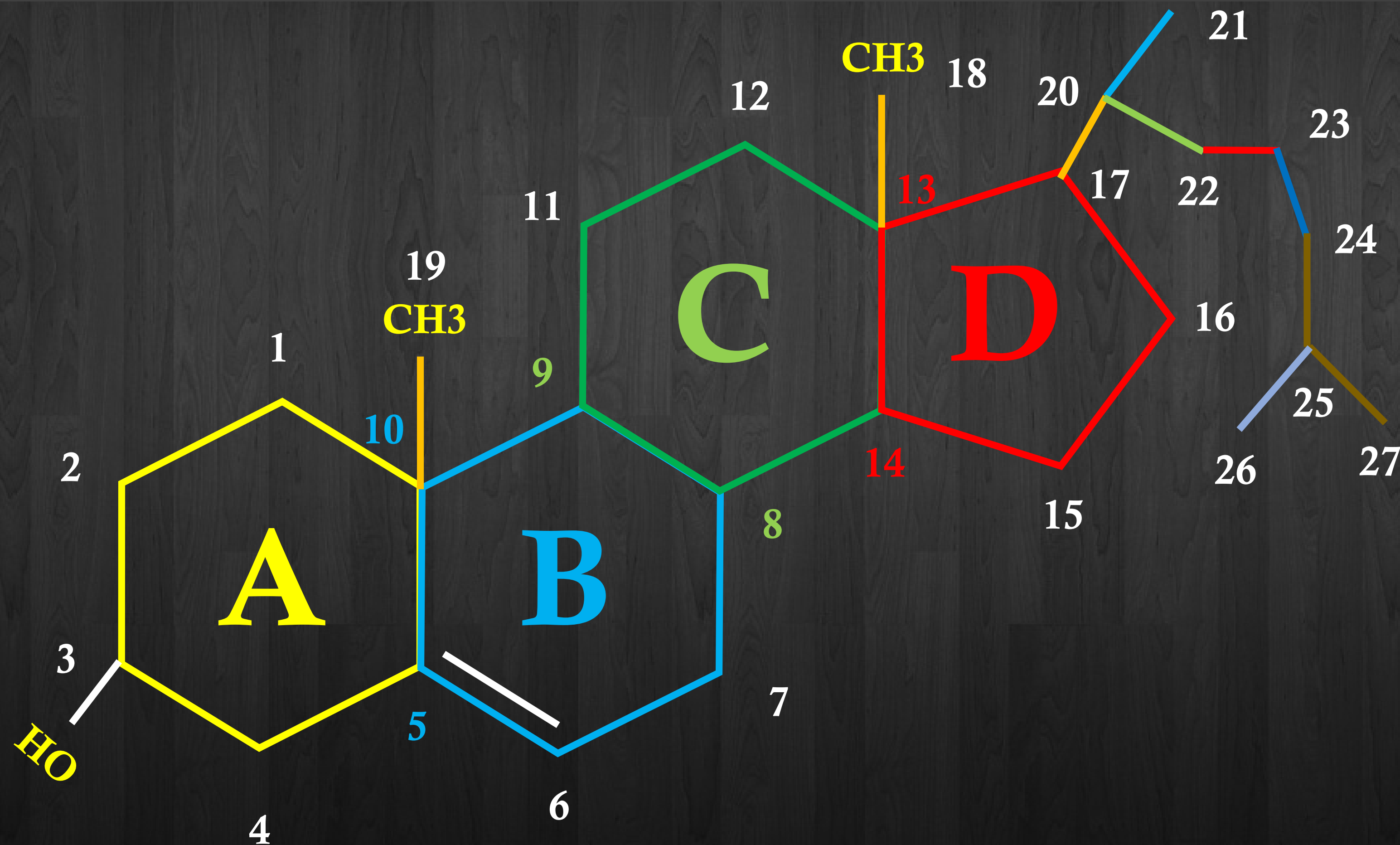
Localisation cellulaire: **membrane mitochondriale interne**

Cette réaction a lieu en 2 étapes : deux hydroxylation en C20 et C22 suivie du clivage de la chaine latérale entre C20 et C22.

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

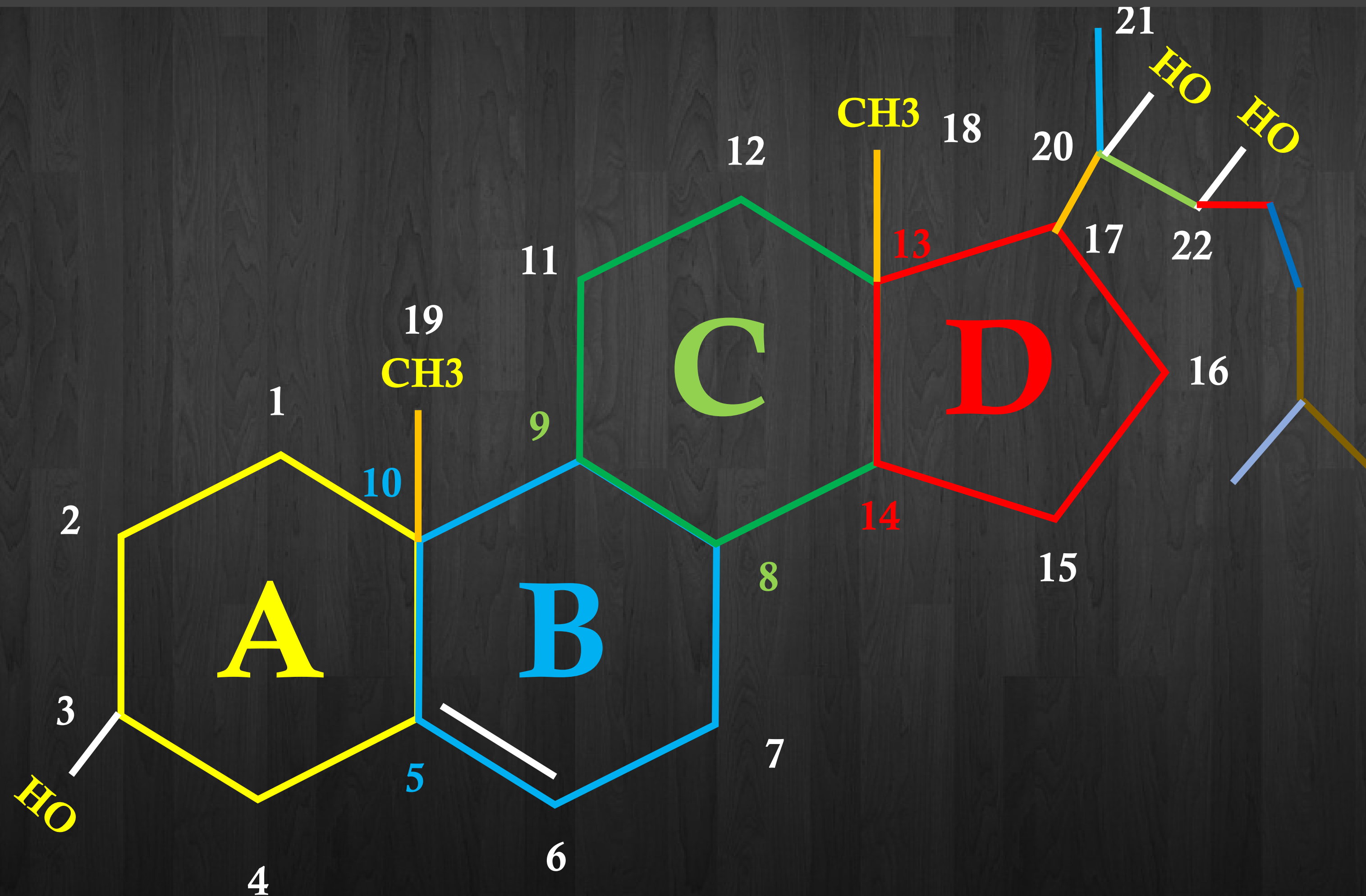
3.4. Etape commune

3.4.1. Biosynthèse de la prégnenolone (C21)



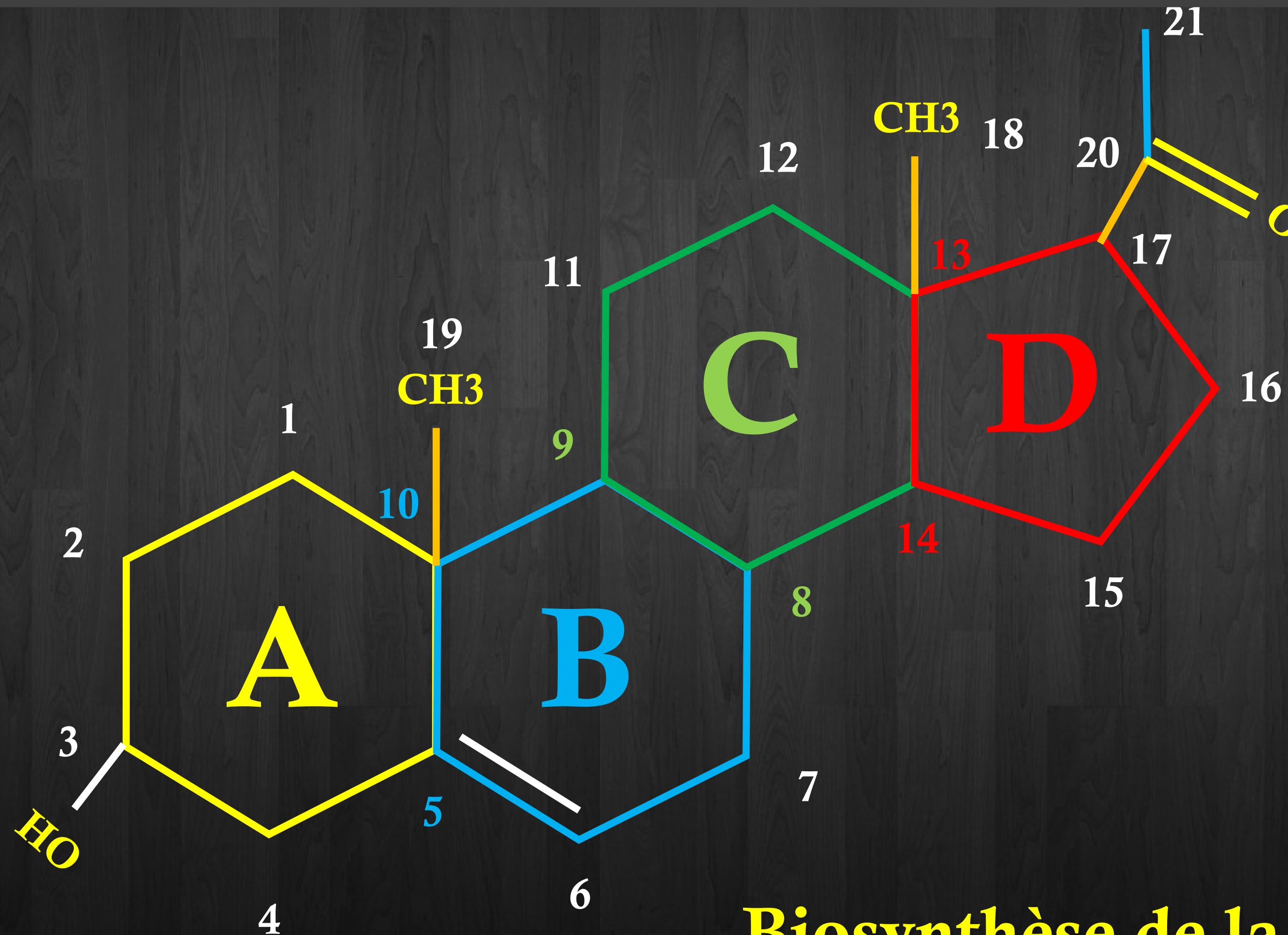
3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.4. Etape commune



3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.4. Etape commune



Biosynthèse de la prégnenolone (C21)

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.4. Etape commune

3.4.1. Biosynthèse de la prégnenolone (C21)

- **Réaction Irréversible**
- **Siège majeur de la régulation de la stéroidogenese**
- Réaction ***commune*** à la synthèse de toutes les hormones stéroïdes

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.4. Etape commune

3.4.2. Adressage du cholestérol

Voie non vésiculaire

Fait intervenir des transporteurs appelés lipids binding proteines dont la plus importante est la sterol carrier protein 2 (SCP2).
Le cholestérol libre présent dans le cytosol (issue de l'action de la HSL sur les esters de cholestérol contenue dans les gouttelettes lipidique) est acheminé grâce au SCP2 à la membrane mitochondriale externe.

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.4. Etape commune

3.4.2. Adressage du cholestérol

Voie vésiculaire

Fait intervenir les endosomes , les lysosomes , et le réticulum endoplasmique(RE)

Réticulum endoplasmique : le chol synthétisé à ce niveau migre vers l'appareil de golgi ou il sera transférer à la mitochondrie grâce a une protéine d'adressage la PAP7 , ce cholestérol peut aussi diffuser passivement du RE vers la mitochondrie

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.4. Etape commune

3.4.2. Adressage du cholestérol

Voie vésiculaire

Endosomes et lysosomes : les LDL se lient au LDL récepteur et sont internalisé, le contenue des LDL dont le cholestérol passe dans le systeme endosomal.

Le MLN-64 (proteine a domaine START) permet le transfert du cholestérol a partir des endosmomes tardifs/lysosomes vers membrane mitochondriale externe.

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.4. Etape commune

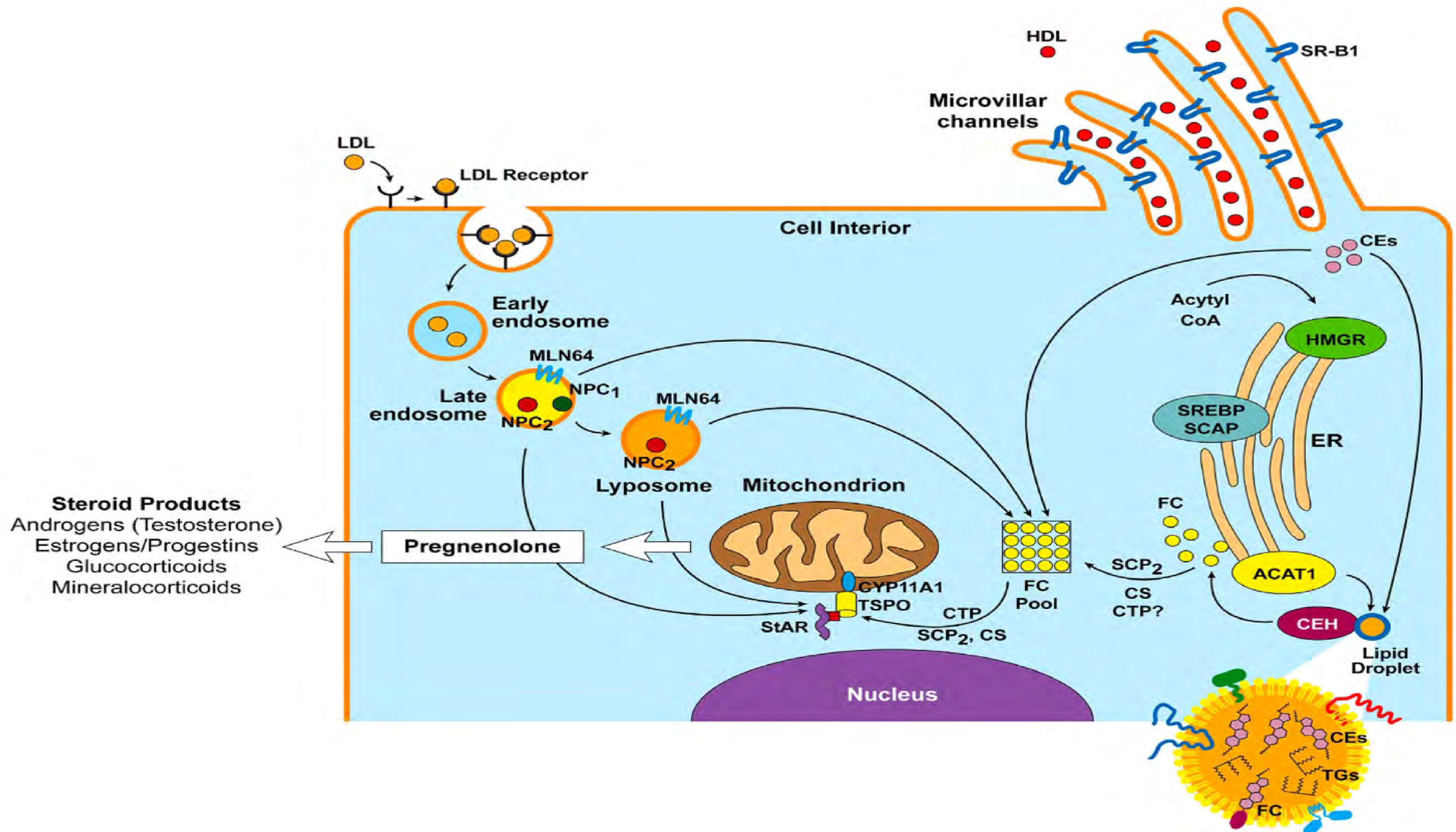
3.4.2. Adressage du cholestérol

Transfert du cholestérol vers la membrane mitochondrial interne

Ce transfert fait intervenir :

2 protéines de la M.M.Externe : TSPO une translocase (anciennement appelé peripheral benzodiazépine réceptor) et la voltage-dependent anion channel (VDAC)

Une protéine de la M.M.Interne : adenine nucleotide transporter (ANT)


HDL
SR-B1
Microvillar channels
LDL
LDL Receptor
Cell Interior
CEs
Early endosome
Acytyl CoA
HMGR
MLN64
Late endosome
NPC1
NPC2
MLN64
SREBP SCAP
ER
NPC2
Lyposome
Mitochondrion
FC
Steroid Products
Androgens (Testosterone)
Estrogens/Progestins
Glucocorticoids
Mineralocorticoids
Pregnenolone
SCP2
ACAT1
CYP11A1
TSPO
FC Pool
CS
CTP?
StAR
CTP
SCP2, CS
CEH
Lipid Droplet
Nucleus
CEs
TGs
FC

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.5. Différentes types de réaction

Les réactions qui suivent sont principalement :

- ✓ **Réaction d'isomérisation** de la double liaison qui passe de C 5-6 à C4-5 catalysé par **∆ 4-5 Isomérase.**
- ✓ **Réactions d'hydroxylation** catalysées par des hydroxylase en présence **d'O2** et de **NADPH,H+**
- ✓ **Réactions de coupure de liaison carbone-carbone** catalysées par **des lyases**

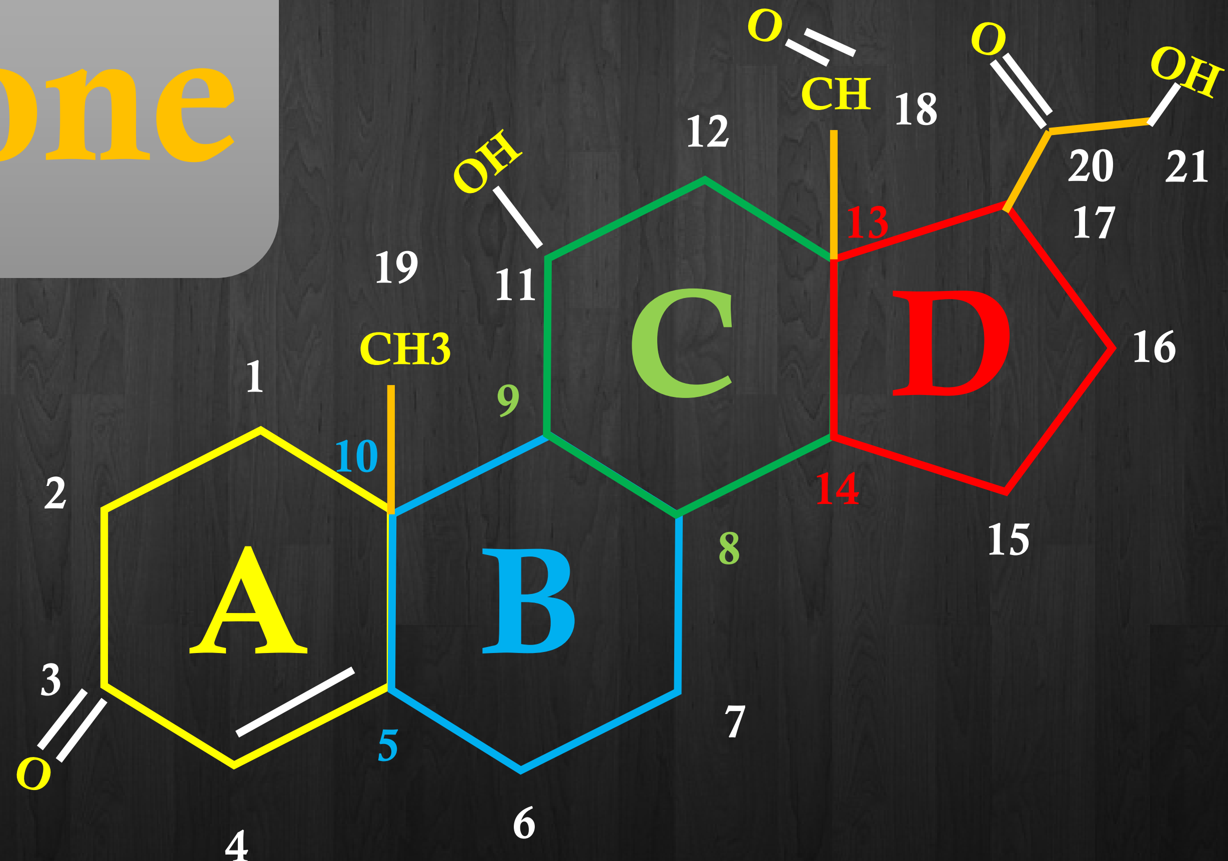
3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.6. Biosynthèse des Minéralocorticoïdes

Quoi

Aldostérone

Prégnane C21

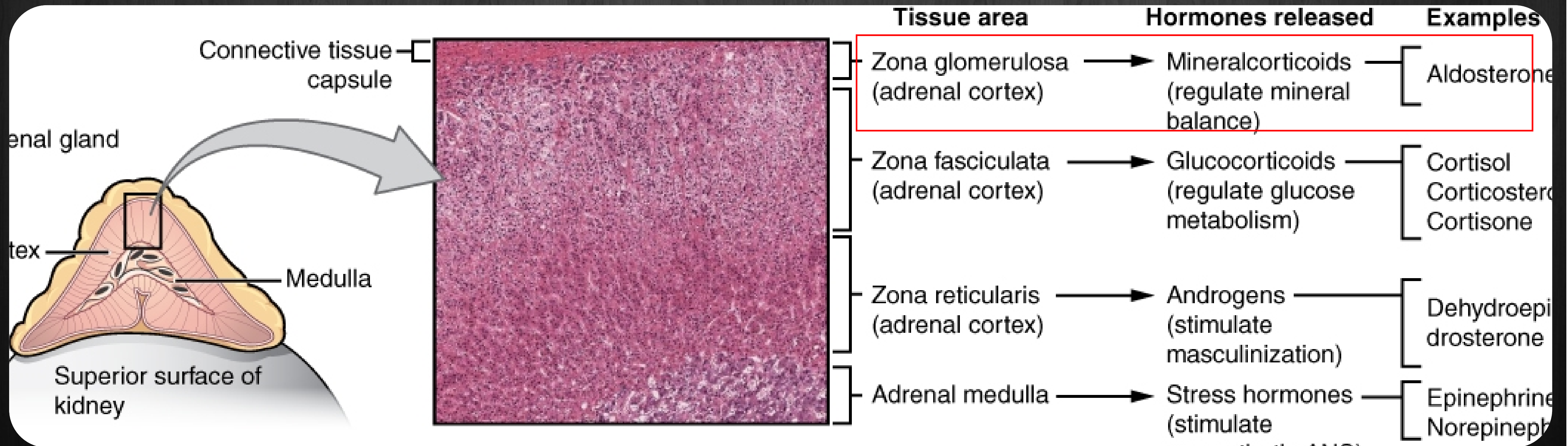


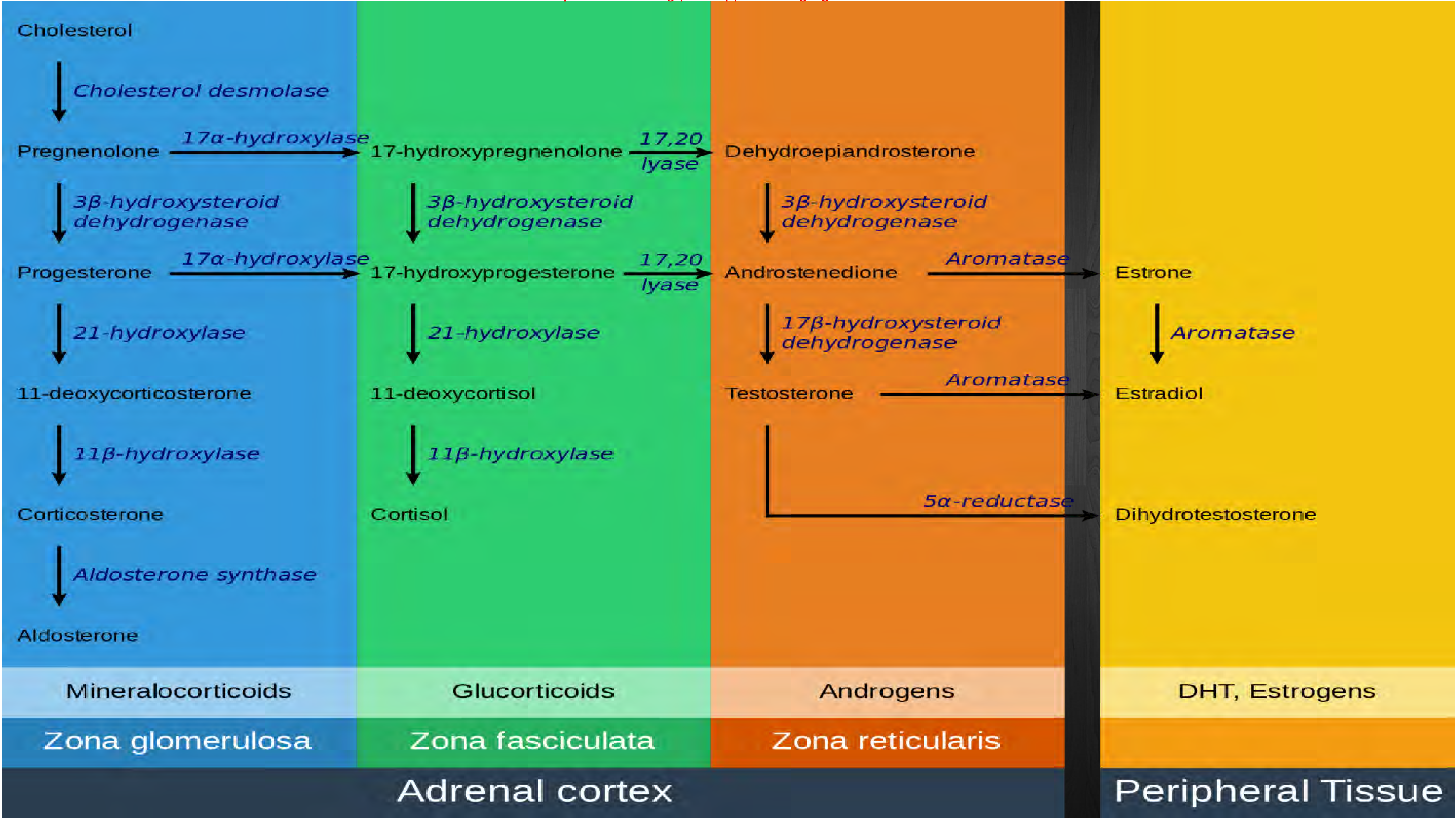
3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.6. Biosynthèse des Minéralocorticoïdes

Où

Les minéralocorticoïdes sont synthétisés essentiellement dans la zone glomérulée du cortex des glandes surrénales




Cholesterol
Cholesterol desmolase
Pregnenolone
17α-hydroxylase
17-hydroxypregnenolone
17,20 lyase
Dehydroepiandrosterone
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
Progesterone
17α-hydroxylase
17-hydroxyprogesterone
17,20 lyase
Androstenedione
Aromatase
Estrone
21-hydroxylase
21-hydroxylase
17β-hydroxysteroid dehydrogenase
Aromatase
11-deoxycorticosterone
11-deoxycortisol
Testosterone
Aromatase
Estradiol
11β-hydroxylase
11β-hydroxylase
5α-reductase
Corticosterone
Cortisol
Dihydrotestosterone
Aldosterone synthase
Aldosterone
Mineralocorticoids
Glucorticoids
Androgens
DHT, Estrogens
Zona glomerulosa
Zona fasciculata
Zona reticularis
Adrenal cortex
Peripheral Tissue

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.6. Biosynthèse des Minéralocorticoïdes

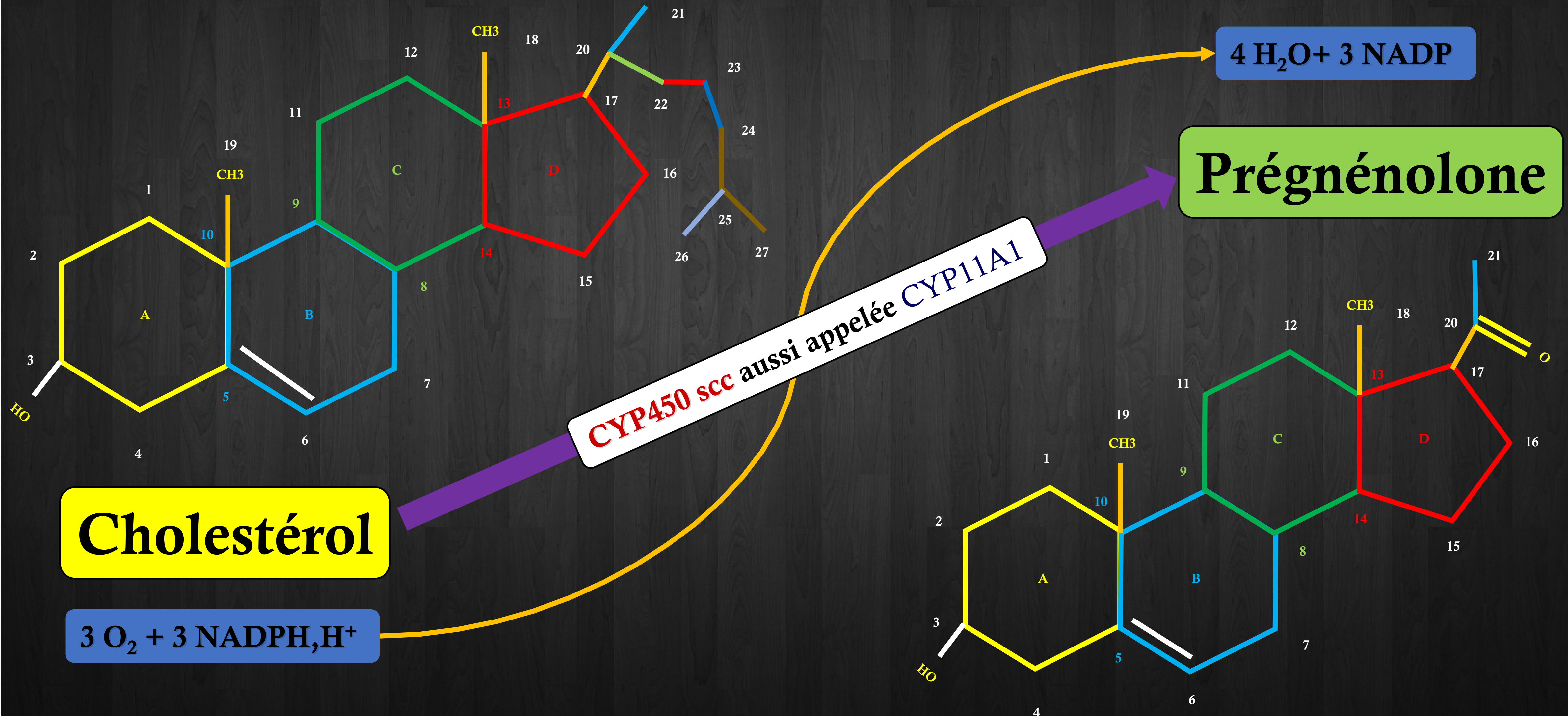
Comment

Cinq réactions

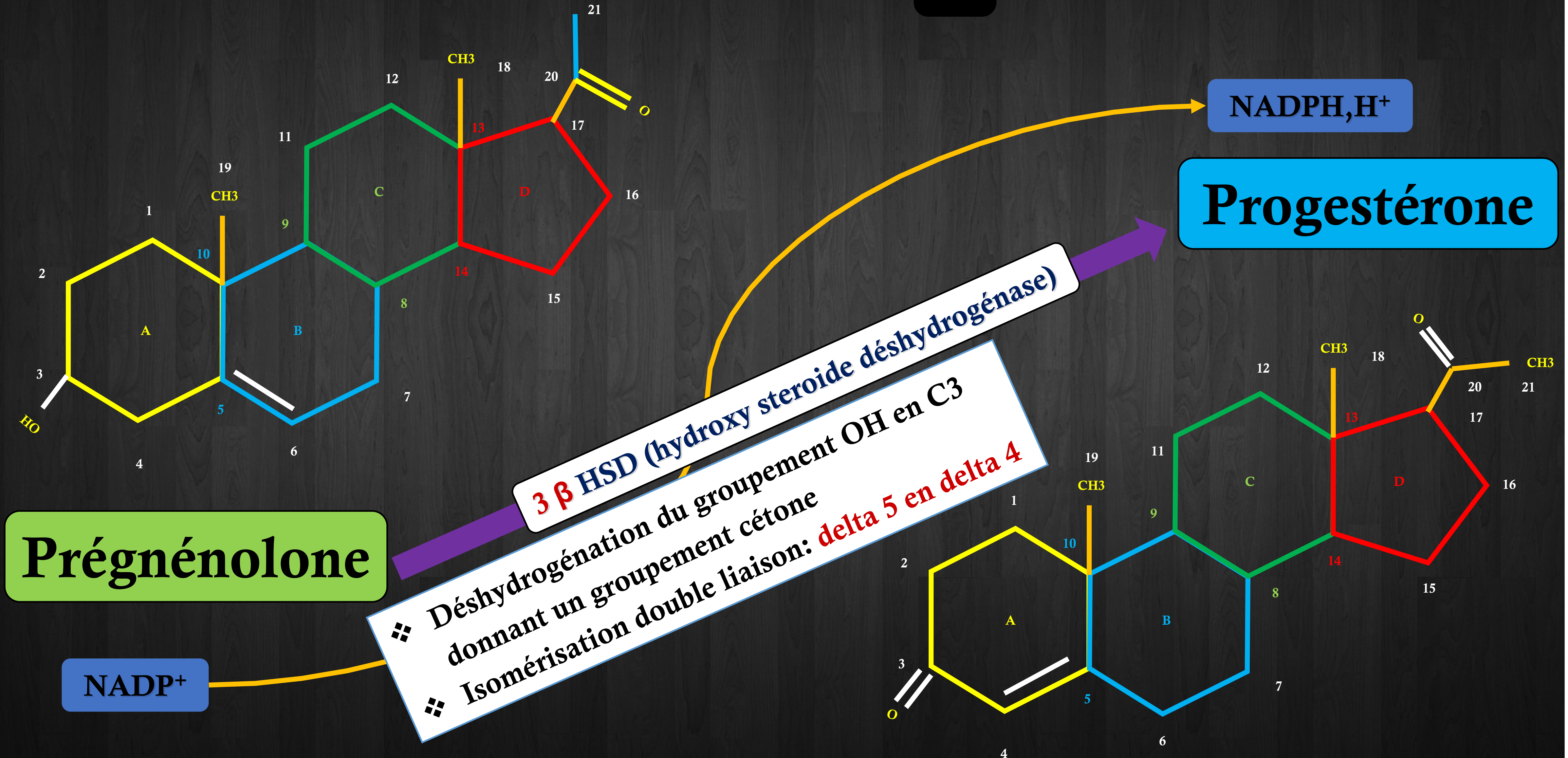
- ❑ 02 au niveau du réticulum endoplasmique lisse.
- ❑ 03 au niveau de la mitochondrie.

La distribution cellulaire particulière des enzymes compartimente la synthèse des minéralocorticoïdes.

3.6. Biosynthèse des Minéralocorticoïdes



3.6. Biosynthèse des Minéralocorticoïdes



3.6. Biosynthèse des Minéralocorticoïdes

2

Enzyme : 3 β HSD (hydroxy steroide déshydrogénase) EC 1.1.1.210

Localisation tissulaire : il en existe 2 isoformes

3 β HSD type1 : peau, placenta, glande mammaire, cerveau (cellules gliales)

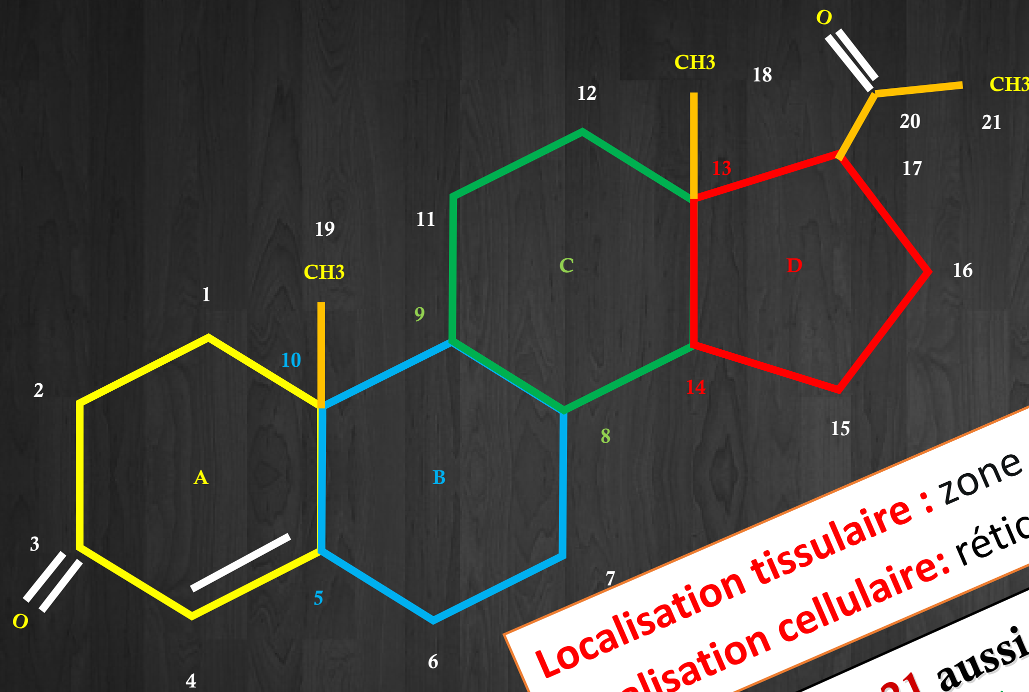
3 β HSD type2 : cortex surrénalien, ovaire (thèque interne), testicules (cellule de Leydig)

Localisation cellulaire: réticulum endoplasmique lisse

Prégnénolone → Réaction irréversible → **Progestérone**

3.6. Biosynthèse des Minéralocorticoïdes

3



Progestérone



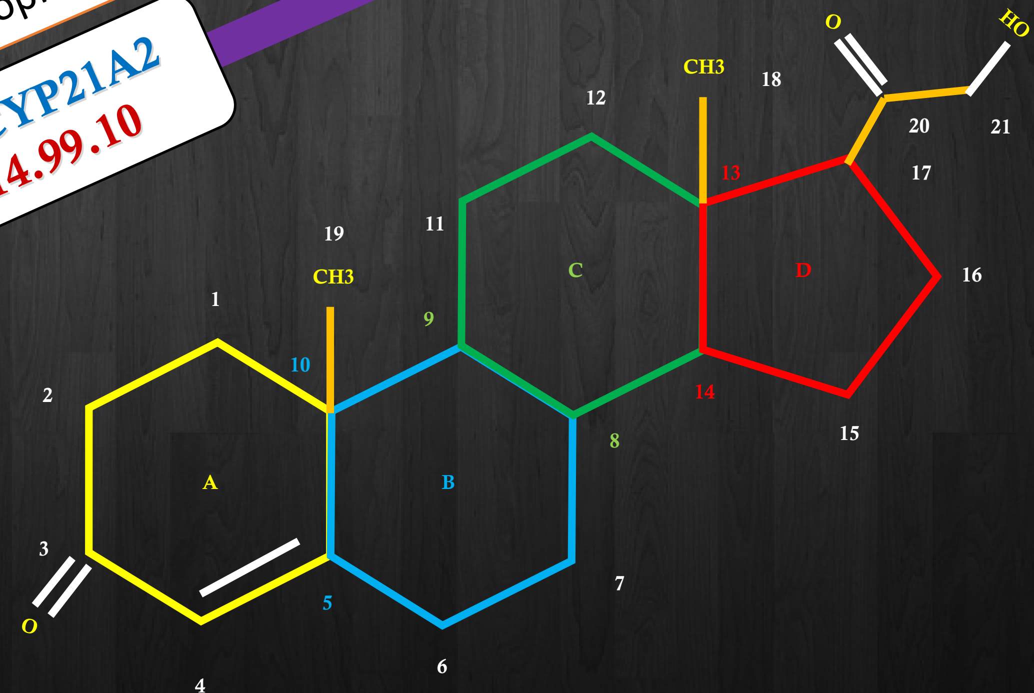
désoxycorticosterone

Localisation tissulaire : zone glomérulaire et fasciculé
Localisation cellulaire: réticulum endoplasmique lisse

CYP450-21 aussi appelée CYP21A2 ou 21-hydroxylase EC 1.14.99.10

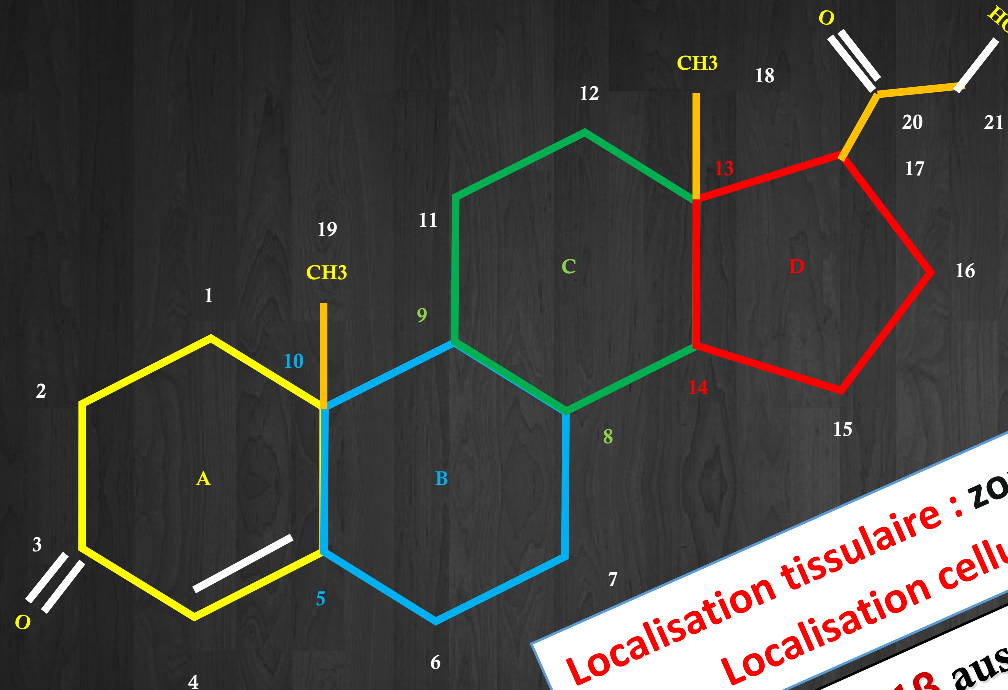
Réaction irréversible





3.6. Biosynthèse des Minéralocorticoïdes

4





Corticosterone

Localisation tissulaire : zone glomérulaire et fasciculé

Localisation cellulaire: mitochondriale

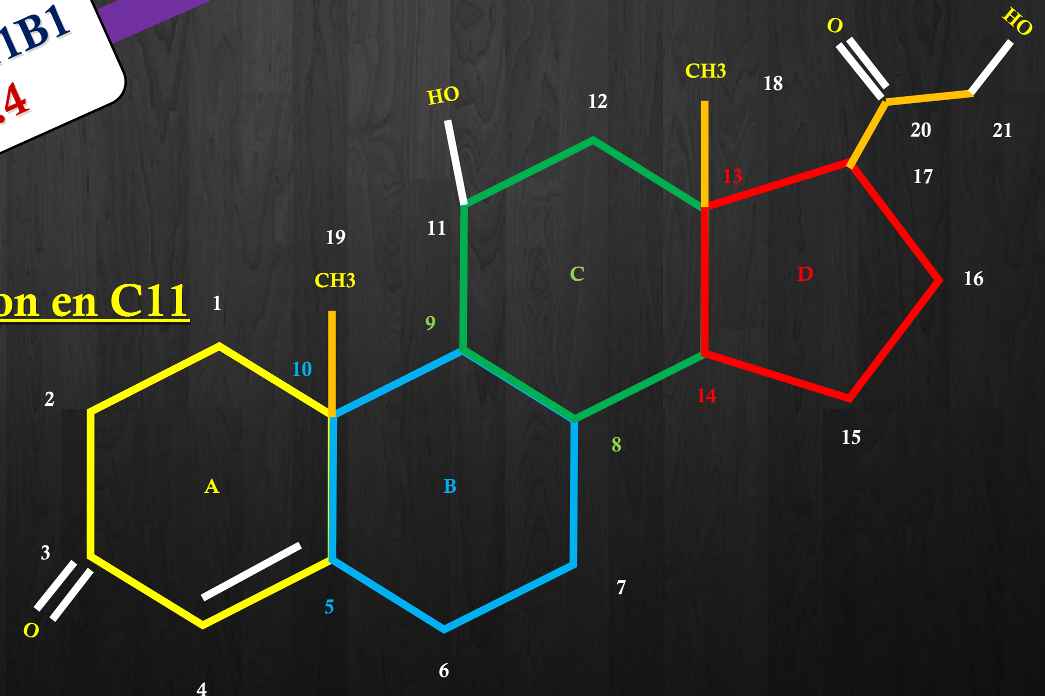
CYP450-11β aussi appelée CYP11B1 ou 11β-hydroxylase EC 1.14.15.4

Hydroxylation en C11

Désoxy corticosterone

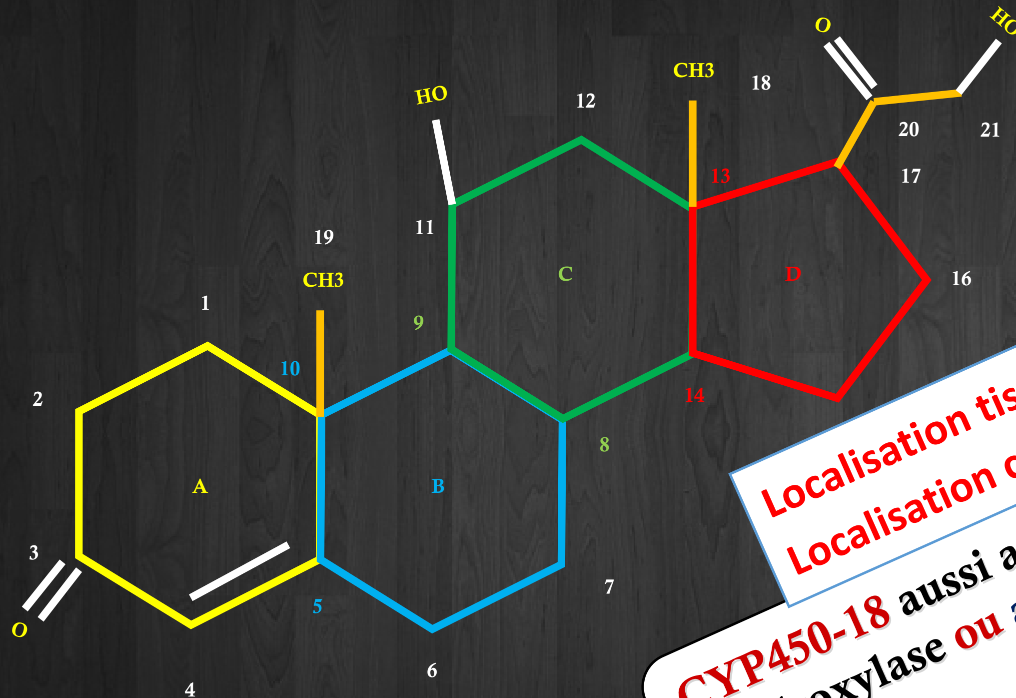
Réaction irréversible





3.6. Biosynthèse des Minéralocorticoïdes

5





Hydroxylation en C18
Oxydation de la fonction OH en C18 en fonction CHO

Localisation tissulaire: zone glomérulaire uniquement
Localisation cellulaire: mitochondriale

CYP450-18 -hydroxylase aussi appelée CYP11B2 ou ou aldostérone synthase
EC 1.14.15.4

Corticosterone

Réaction irréversible



Hydroxylation en C18



3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.7. Biosynthèse des glucocorticoïdes

Quoi

Les hormones stéroïdes a effet glucocorticoïde sont

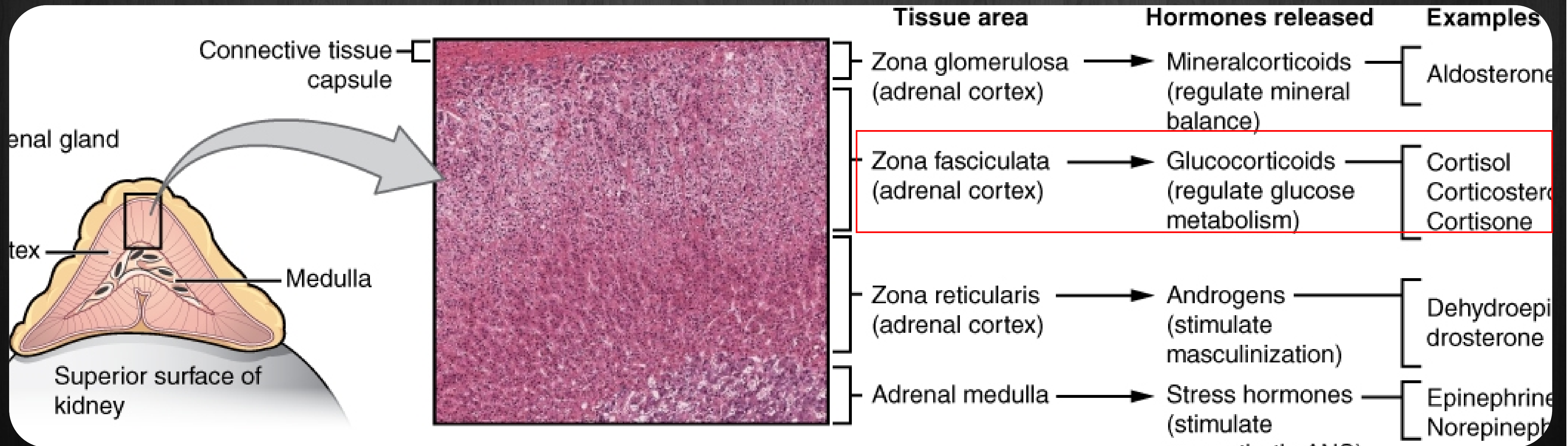
- Cortisol principalement (95% de l'activité glucocorticoïde)
- Cortisone (5% de l'activité glucocorticoïde)
- Desoxycortisol (< 1% de l'activité glucocorticoïde)

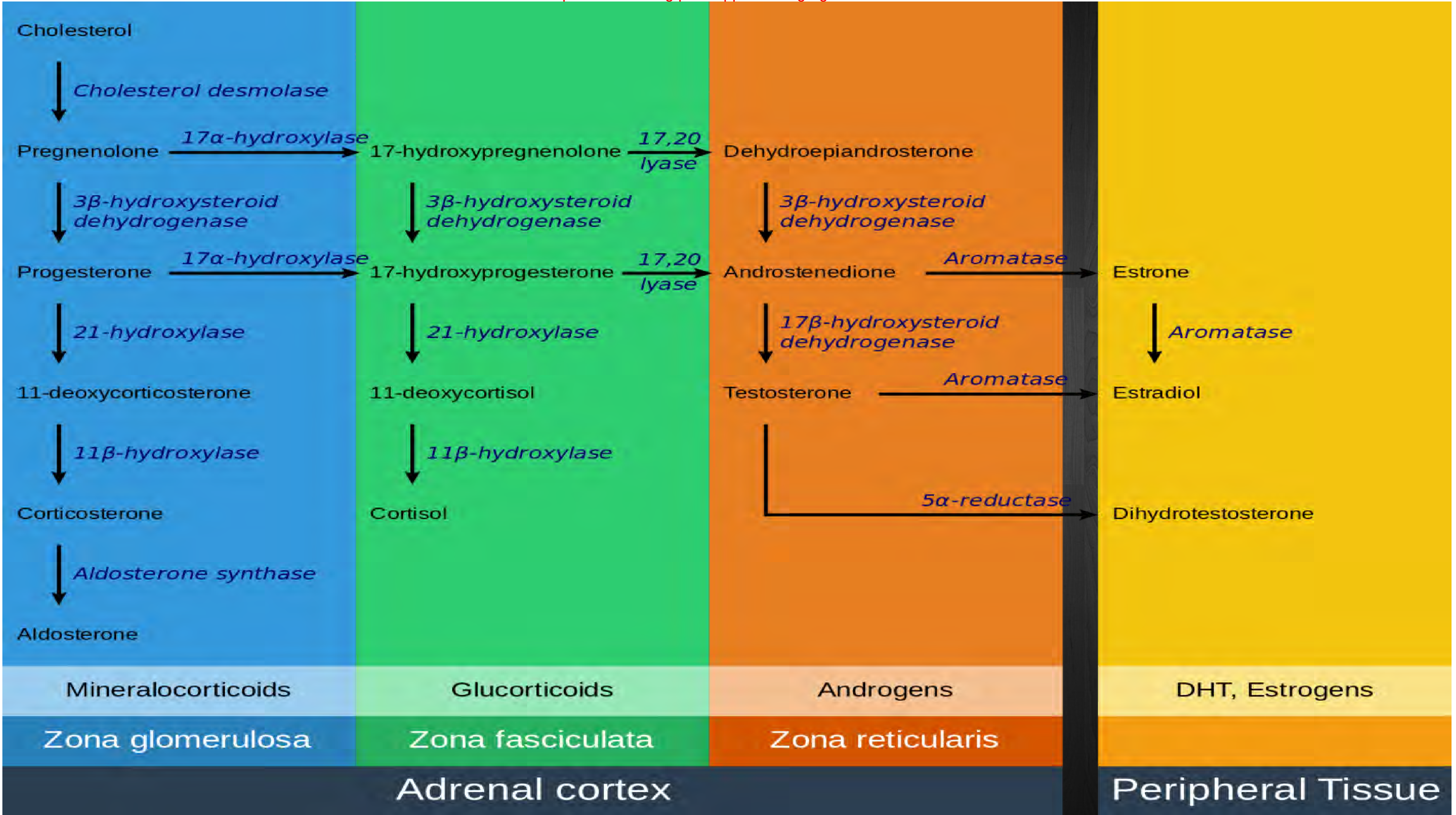
3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.7. Biosynthèse des glucocorticoïdes

Où

Les glucocorticoïdes sont synthétisés essentiellement dans la zone fasciculée du cortex des glandes surrénales




Cholesterol
Cholesterol desmolase
Pregnenolone
17α-hydroxylase
17-hydroxypregnenolone
17,20 lyase
Dehydroepiandrosterone
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
Progesterone
17α-hydroxylase
17-hydroxyprogesterone
17,20 lyase
Androstenedione
Aromatase
Estrone
21-hydroxylase
21-hydroxylase
17β-hydroxysteroid dehydrogenase
Aromatase
11-deoxycorticosterone
11-deoxycortisol
Testosterone
Aromatase
Estradiol
11β-hydroxylase
11β-hydroxylase
Corticosterone
Cortisol
5α-reductase
Dihydrotestosterone
Aldosterone synthase
Aldosterone
Mineralocorticoids
Glucorticoids
Androgens
DHT, Estrogens
Zona glomerulosa
Zona fasciculata
Zona reticularis
Adrenal cortex
Peripheral Tissue

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.7. Biosynthèse des glucocorticoïdes

Comment

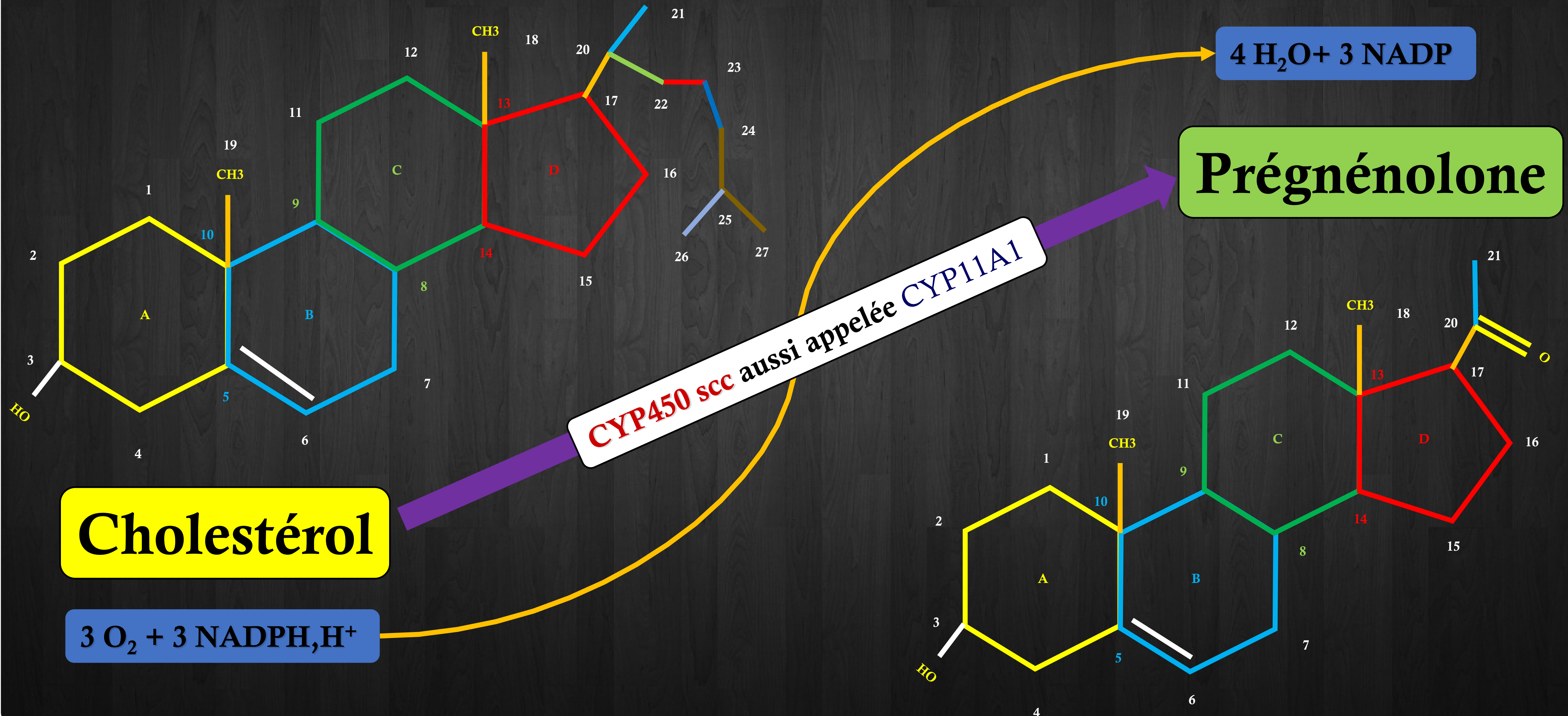
Cinq réactions

- 03 au niveau du réticulum endoplasmique lisse.
- 02 au niveau de la mitochondrie.

La distribution cellulaire particulière des enzymes compartimente la synthèse des glucocorticoïdes.

Il existe 2 voies permettant cette synthèse qui ne diffère qu'au niveau de la réaction 2

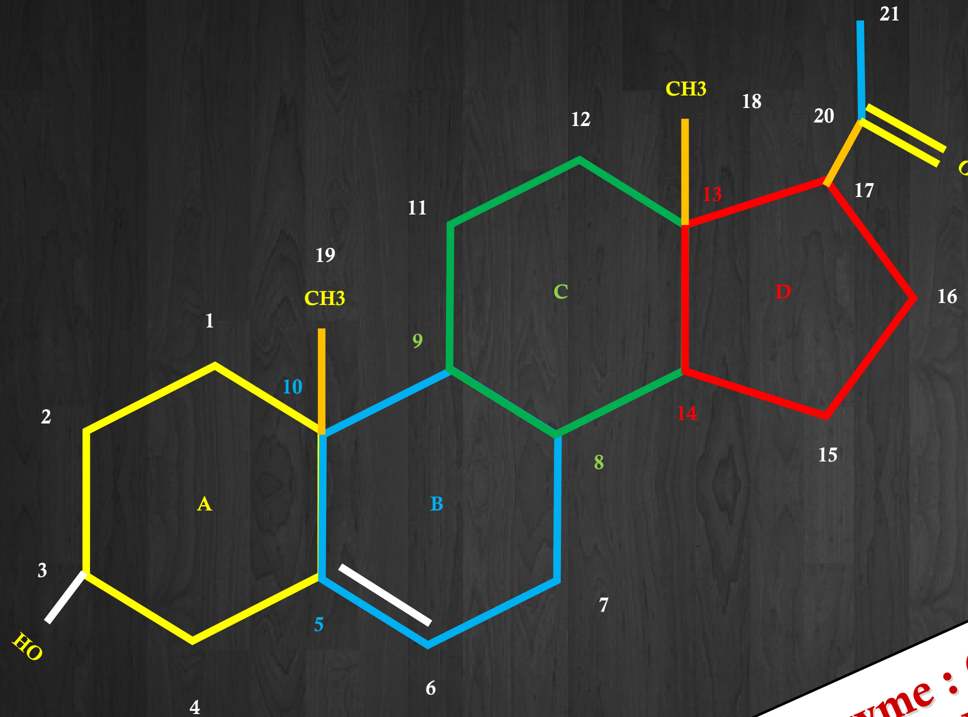
3.7. Biosynthèse des glucocorticoïdes



3.7. Biosynthèse des glucocorticoïdes

2 A

réticulum endoplasmique lisse



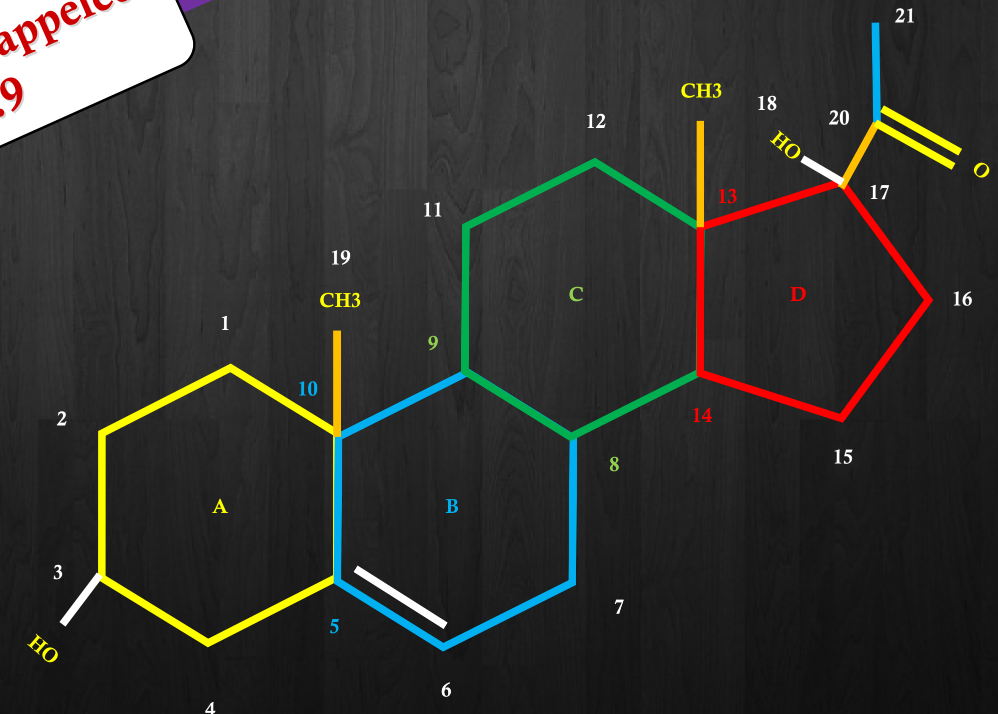
Prégnénolone

O_2 + NADPH,H^+

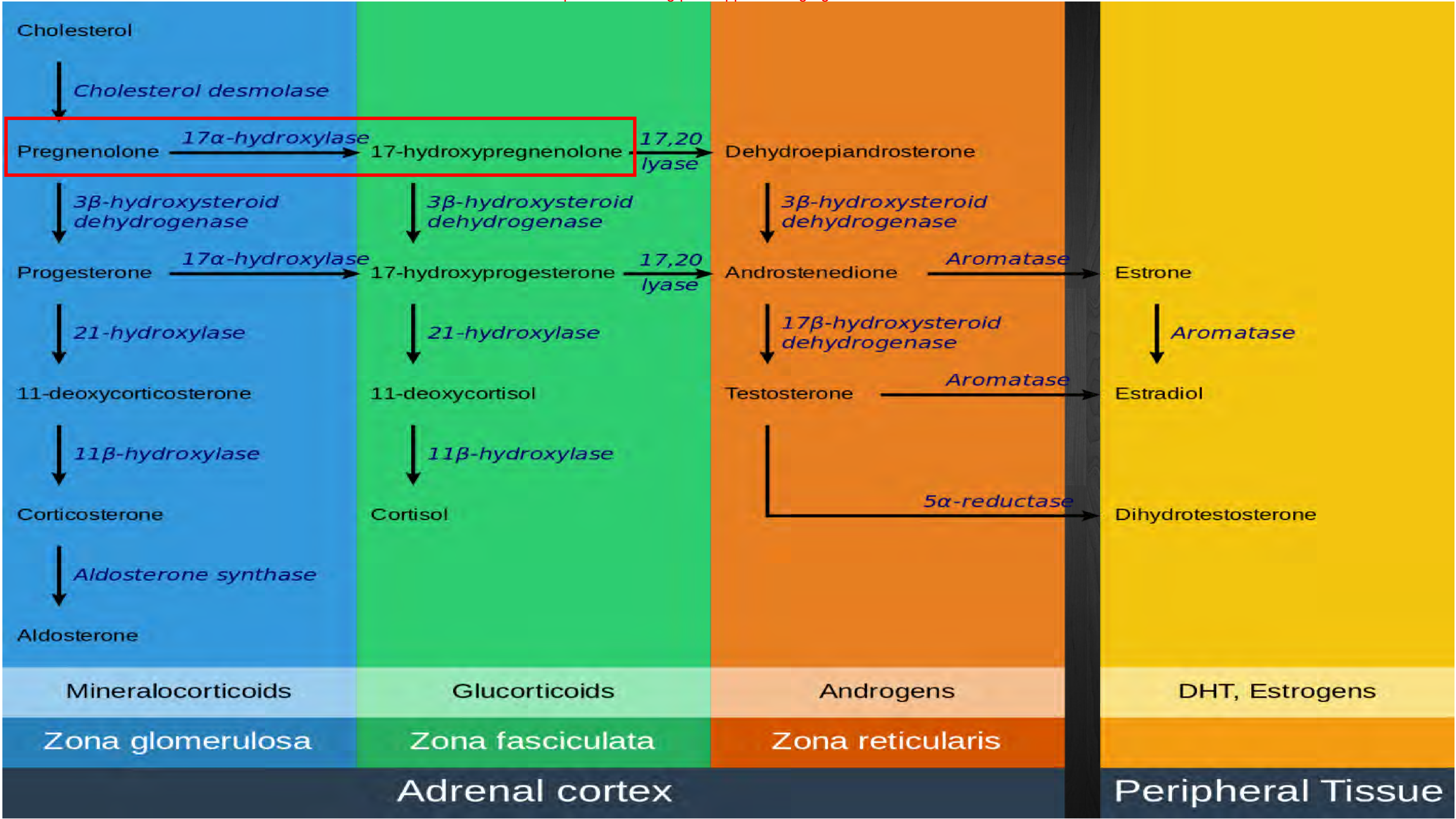
Enzyme : CYP450 C17α aussi appelée CYP17A1 EC 1.14.99.9

H_2O+ NADP

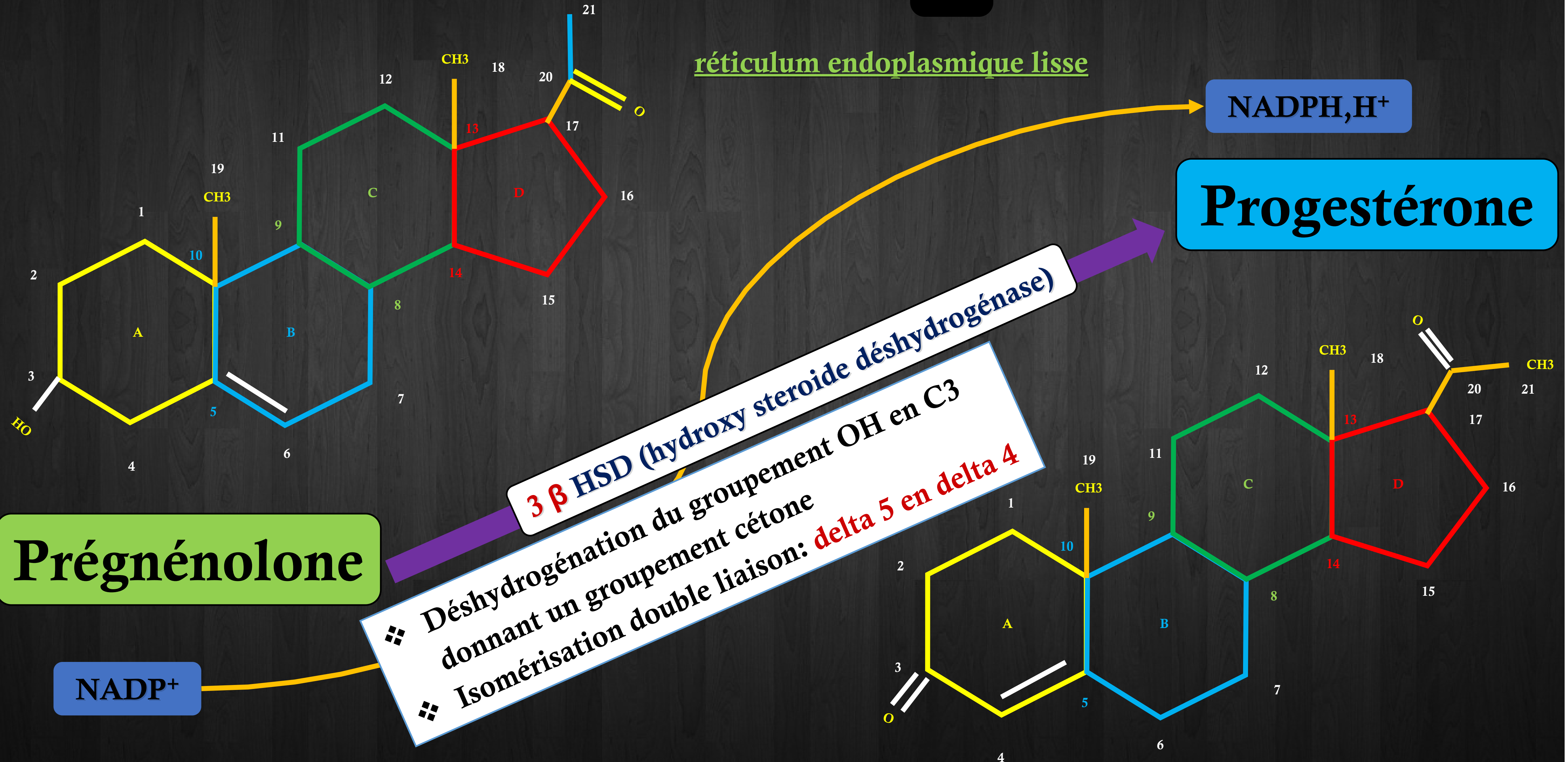
17 α Hydroxy **Prégnénolone**



Localisation tissulaire : cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de leydig des testicules, les cellules gliales(cerveau)


Cholesterol
Cholesterol desmolase
Pregnenolone
17α-hydroxylase
17-hydroxypregnenolone
17,20 lyase
Dehydroepiandrosterone
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
Progesterone
17α-hydroxylase
17-hydroxyprogesterone
17,20 lyase
Androstenedione
Aromatase
Estrone
21-hydroxylase
21-hydroxylase
17β-hydroxysteroid dehydrogenase
Aromatase
11-deoxycorticosterone
11-deoxycortisol
Testosterone
Aromatase
Estradiol
11β-hydroxylase
11β-hydroxylase
5α-reductase
Corticosterone
Cortisol
Dihydrotestosterone
Aldosterone synthase
Aldosterone
Mineralocorticoids
Glucorticoids
Androgens
DHT, Estrogens
Zona glomerulosa
Zona fasciculata
Zona reticularis
Adrenal cortex
Peripheral Tissue

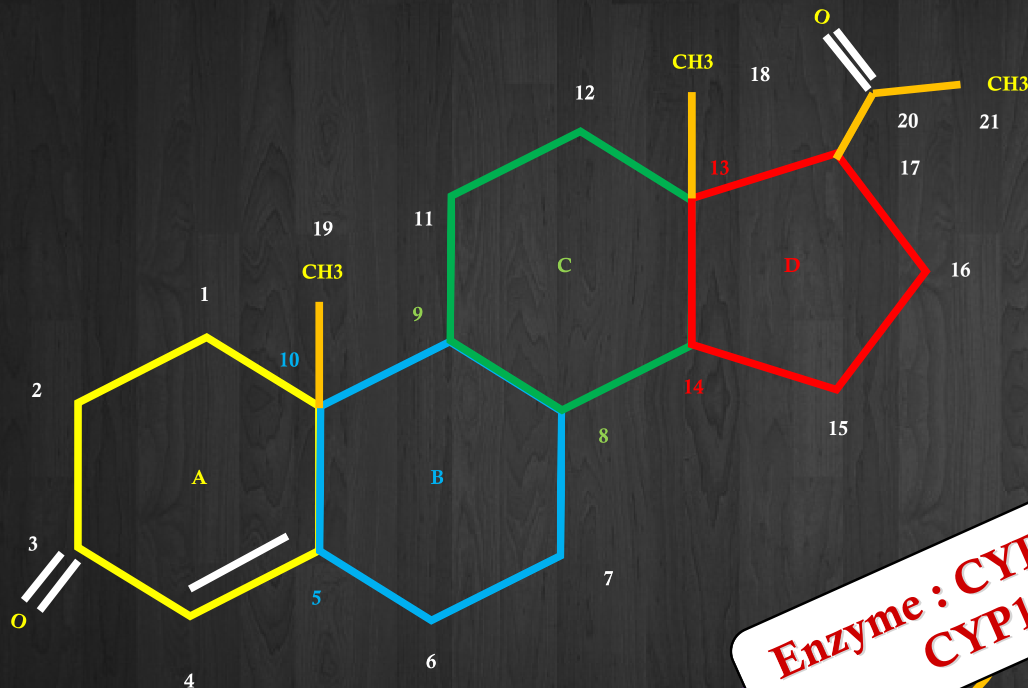
3.7. Biosynthèse des glucocorticoïdes



3.7. Biosynthèse des glucocorticoïdes

3 A

réticulum endoplasmique lisse



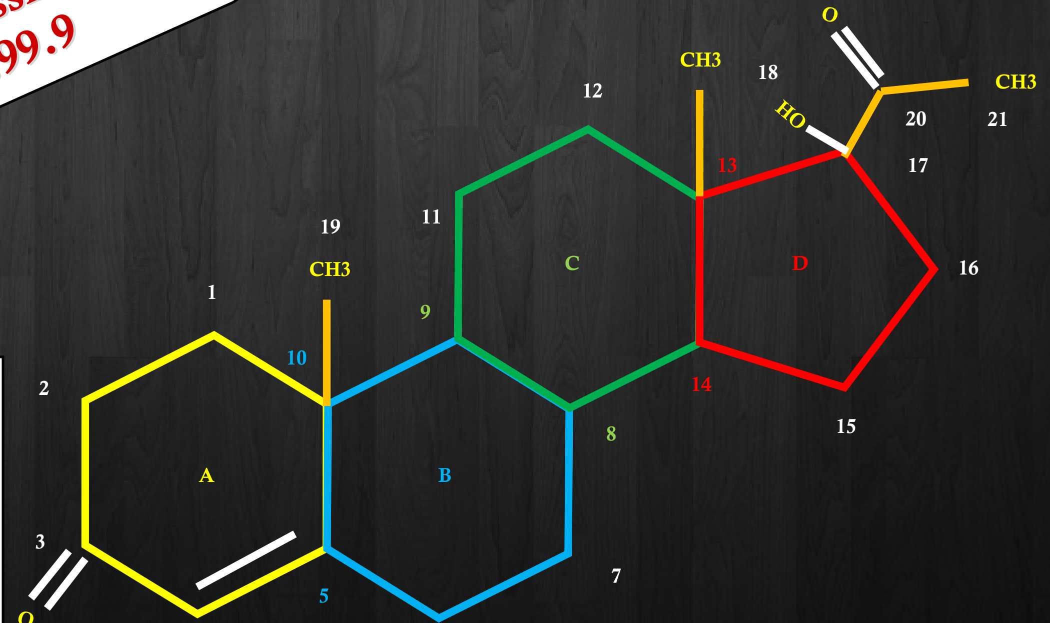
Progestérone

O_2 + $NADPH,H^+$

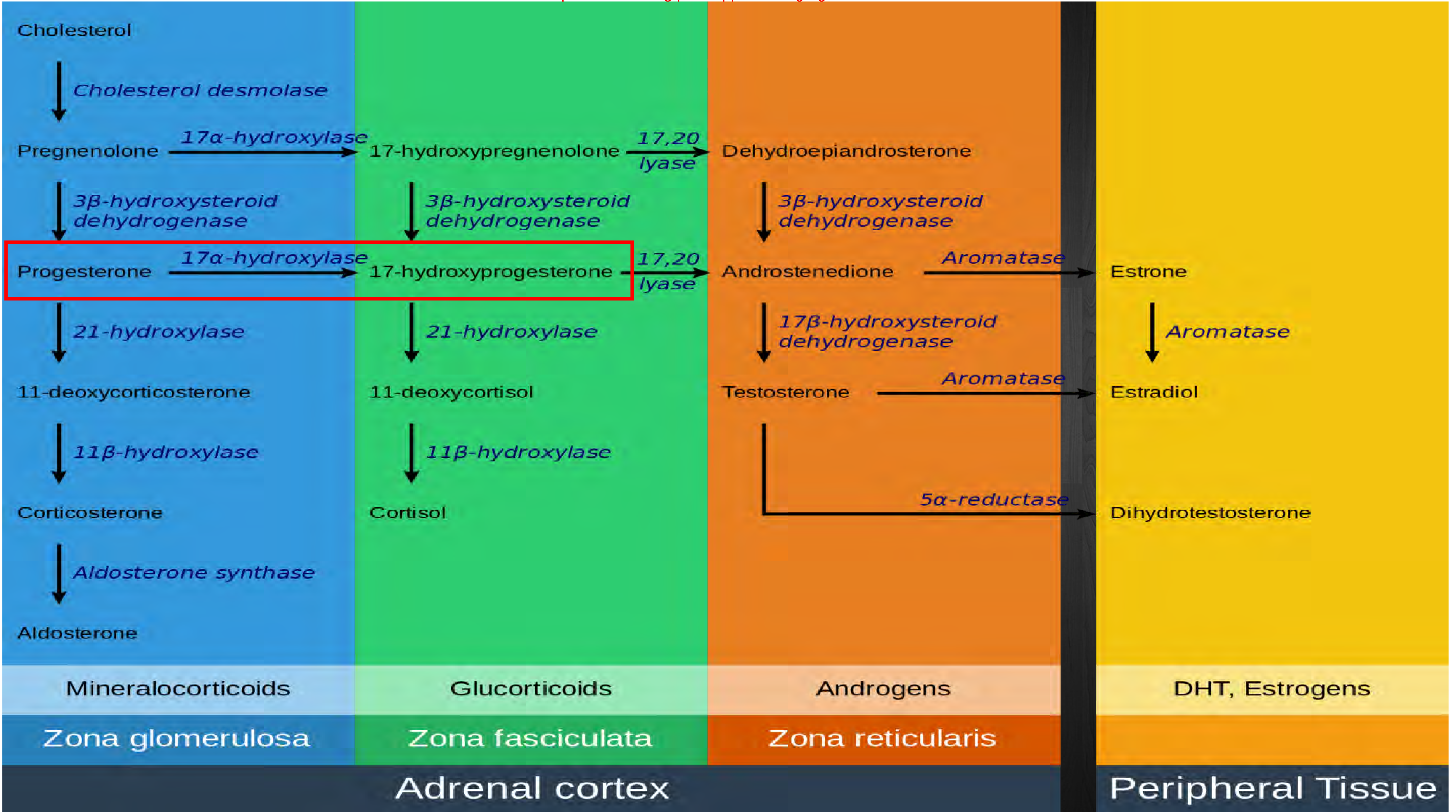
Enzyme : CYP450 C17α aussi appelée CYP17A1 EC 1.14.99.9

H_2O+ NADP

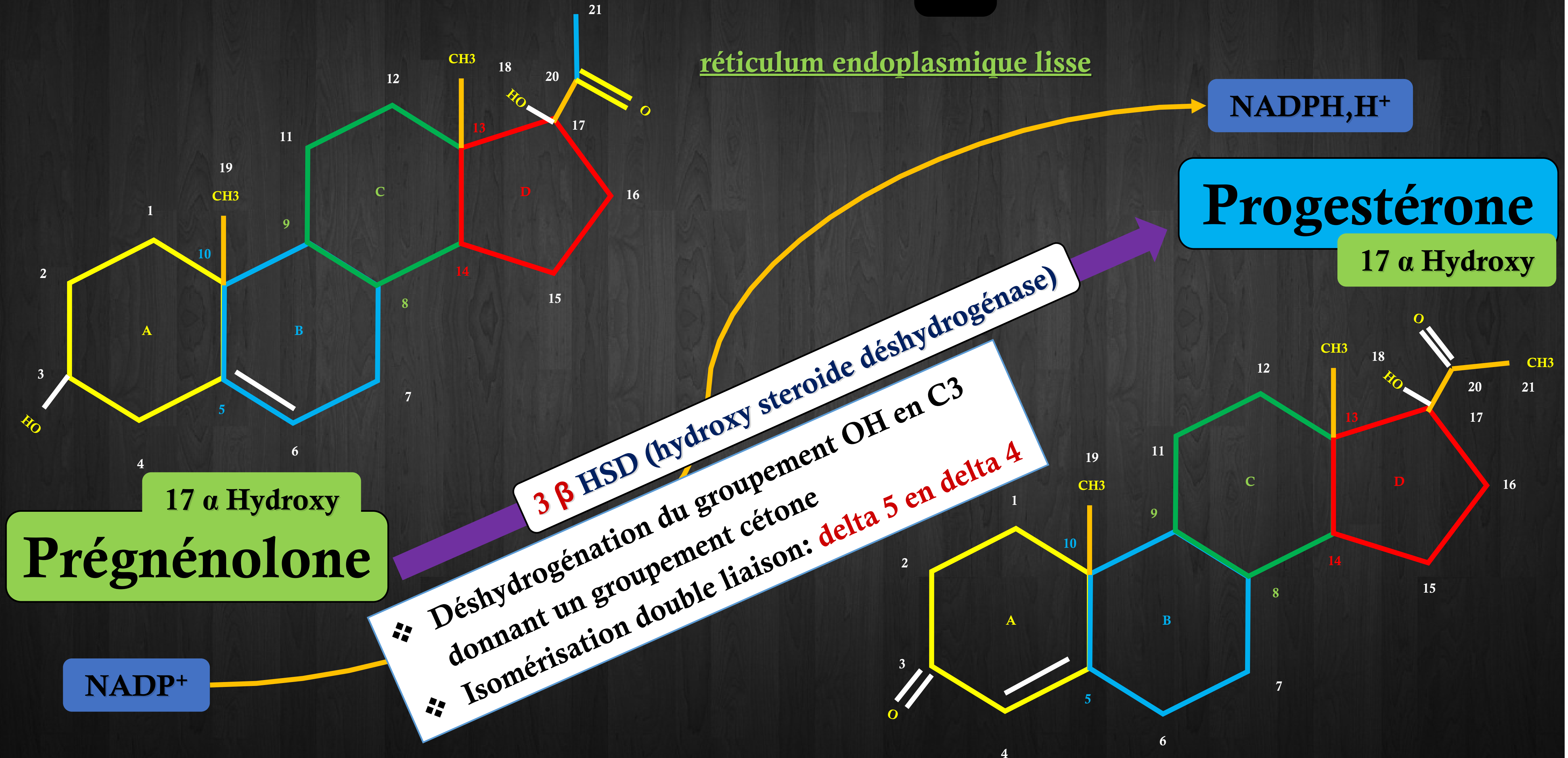
Progestérone
17 α Hydroxy

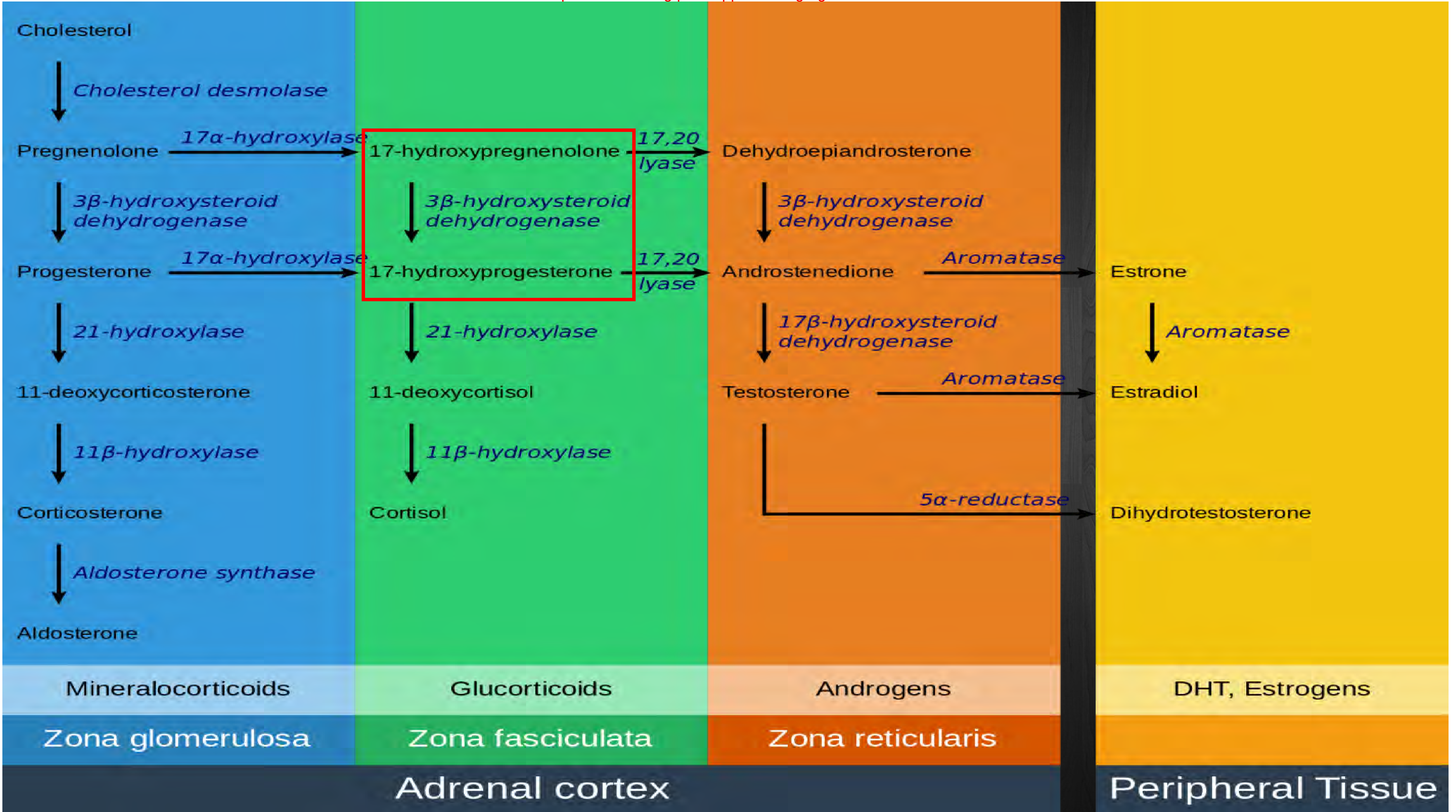


Localisation tissulaire : cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de leydig des testicules, les cellules gliales(cerveau)

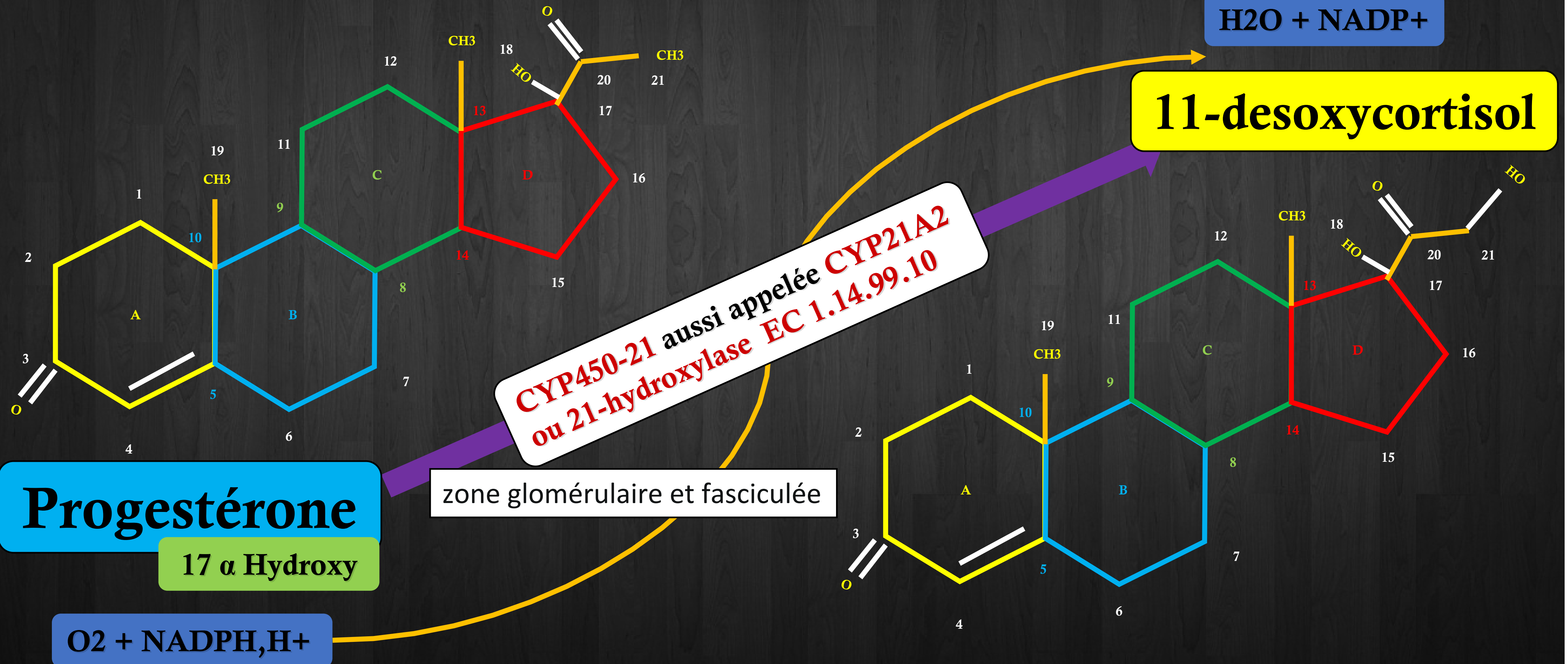

Cholesterol
Cholesterol desmolase
Pregnenolone
17α-hydroxylase
17-hydroxypregnenolone
17,20
lyase
Dehydroepiandrosterone
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
Progesterone
17α-hydroxylase
17-hydroxyprogesterone
17,20
lyase
Androstenedione
Aromatase
Estrone
21-hydroxylase
21-hydroxylase
17β-hydroxysteroid dehydrogenase
Aromatase
11-deoxycorticosterone
11-deoxycortisol
Testosterone
Aromatase
Estradiol
11β-hydroxylase
11β-hydroxylase
5α-reductase
Corticosterone
Cortisol
Dihydrotestosterone
Aldosterone synthase
Aldosterone
Mineralocorticoids
Glucorticoids
Androgens
DHT, Estrogens
Zona glomerulosa
Zona fasciculata
Zona reticularis
Adrenal cortex
Peripheral Tissue

3.7. Biosynthèse des glucocorticoïdes




Cholesterol
Cholesterol desmolase
Pregnenolone
17α-hydroxylase
17-hydroxypregnenolone
17,20 lyase
Dehydroepiandrosterone
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
Progesterone
17α-hydroxylase
17-hydroxyprogesterone
17,20 lyase
Androstenedione
Aromatase
Estrone
21-hydroxylase
21-hydroxylase
17β-hydroxysteroid dehydrogenase
Aromatase
11-deoxycorticosterone
11-deoxycortisol
Testosterone
Aromatase
Estradiol
11β-hydroxylase
11β-hydroxylase
5α-reductase
Corticosterone
Cortisol
Dihydrotestosterone
Aldosterone synthase
Aldosterone
Mineralocorticoids
Glucorticoids
Androgens
DHT, Estrogens
Zona glomerulosa
Zona fasciculata
Zona reticularis
Adrenal cortex
Peripheral Tissue

3.7. Biosynthèse des glucocorticoïdes



3.7. Biosynthèse des glucocorticoïdes

6

Localisation cellulaire: mitochondriale

H_2O + $NADP^+$

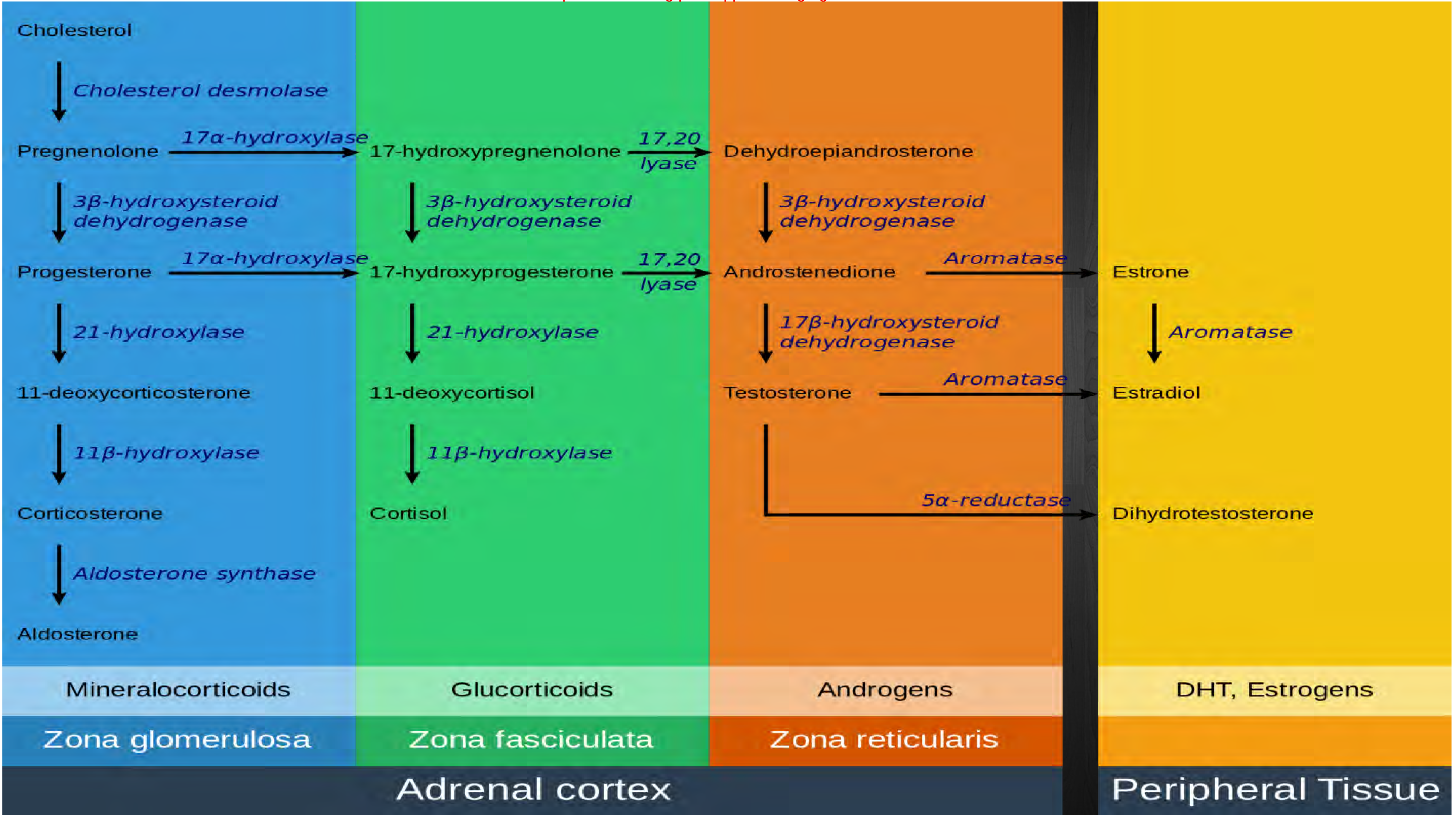
cortisol

CYP450-11β aussi appelée CYP11B1 ou
11 β -hydroxylase EC 1.14.15.4

11-desoxycortisol

zone glomérulaire et fasciculée

O_2 + NADPH,H^+


Cholesterol
Cholesterol desmolase
Pregnenolone
17α-hydroxylase
17-hydroxypregnenolone
17,20 lyase
Dehydroepiandrosterone
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
Progesterone
17α-hydroxylase
17-hydroxyprogesterone
17,20 lyase
Androstenedione
Aromatase
Estrone
21-hydroxylase
21-hydroxylase
17β-hydroxysteroid dehydrogenase
Aromatase
11-deoxycorticosterone
11-deoxycortisol
Testosterone
Aromatase
Estradiol
11β-hydroxylase
11β-hydroxylase
5α-reductase
Corticosterone
Cortisol
Dihydrotestosterone
Aldosterone synthase
Aldosterone
Mineralocorticoids
Glucorticoids
Androgens
DHT, Estrogens
Zona glomerulosa
Zona fasciculata
Zona reticularis
Adrenal cortex
Peripheral Tissue

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.8. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde

Quoi

On y retrouve :

- **Androgènes C19**
  - ✓ **Dehydroepiandrosterone, Dehydroepiandrosterone-sulfate**
  - ✓ **Androstenedione, Androstenediol**
  - ✓ Testostérone, Dihydrotestosterone
- **Estrogènes C18 (estrone, estrone sulfate, estradiol, estriol)**
- **Progestérone C21**

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.8. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde

Où

Gonades

- ✓ Ovaire (les cellules de la thèque interne, les cellules de la granulosa)
- ✓ Testicule (les cellules Leydig, les cellules de Sertoli)

Zone réticulé de la corticosurrénale : pour les 2 sexes

Placenta

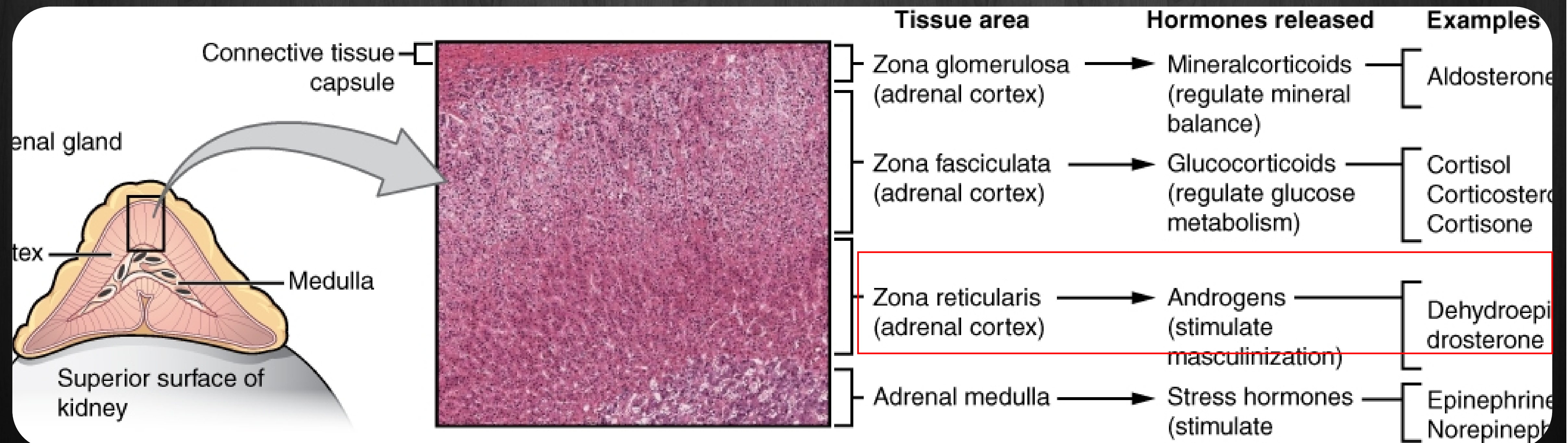
3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.8. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde

3.8.1.Androgène surrénaliens

Où

Les androgènes sont synthétisés essentiellement dans la **zone réticulée** du **cortex des glandes surrénales**



3.8.1.Androgène surrénaliens

1

réticulum endoplasmique lisse

H_2O+ NADP

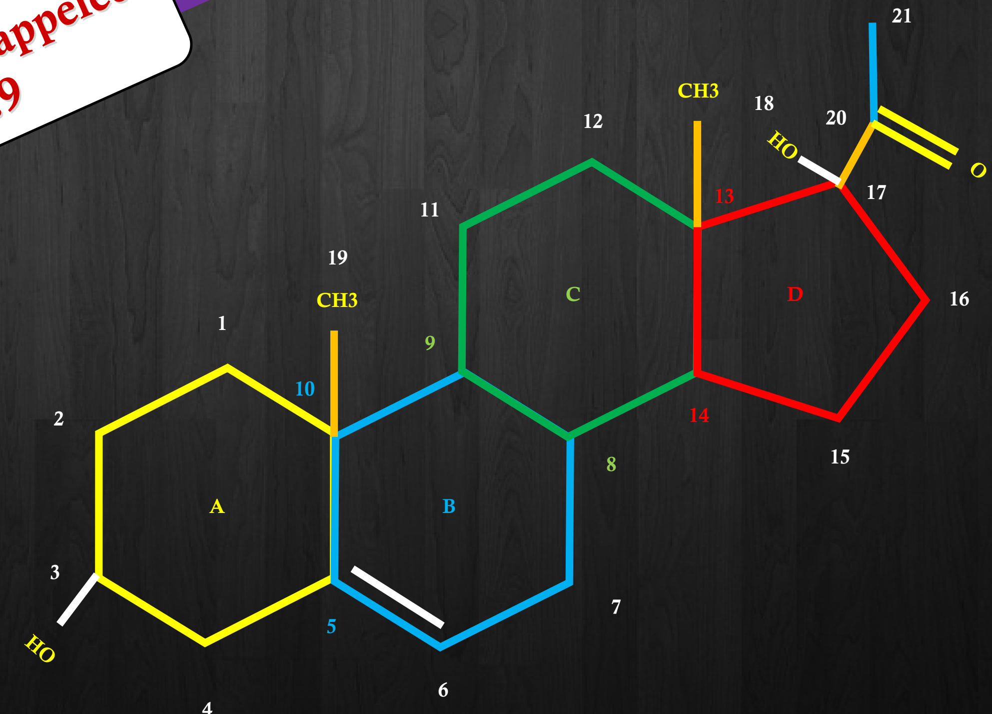
17 α Hydroxy Prégnénolone

Enzyme : CYP450 C17α aussi appelée CYP17A1 EC 1.14.99.9

Prégnénolone

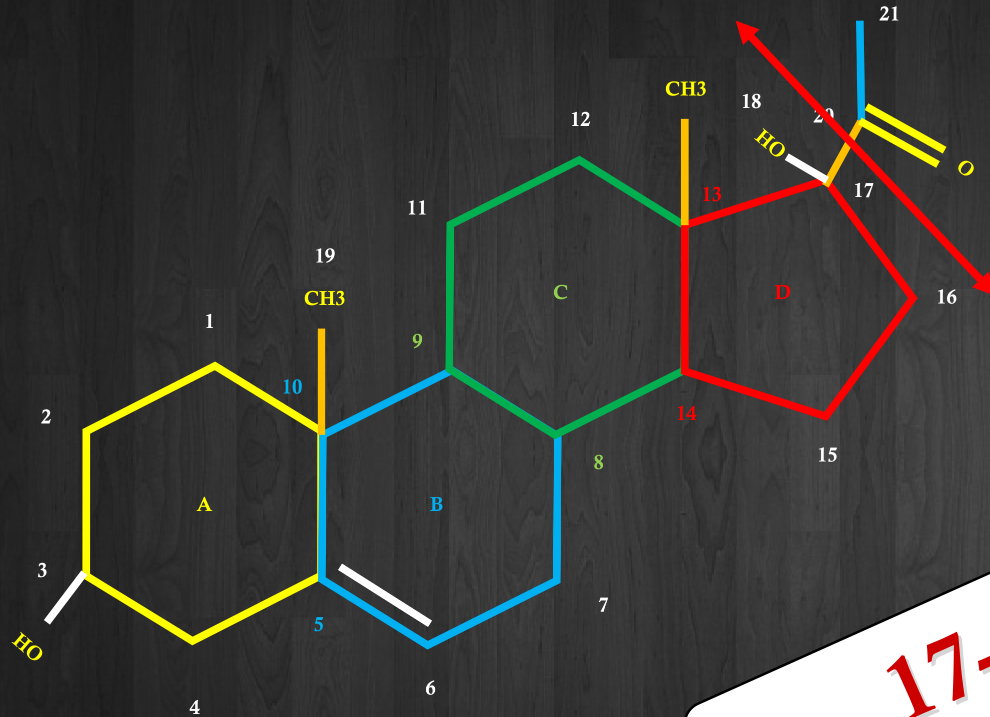
O_2 + NADPH,H^+

Localisation tissulaire : cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de leydig des testicules, les cellules gliales(cerveau)



3.8.1.Androgène surrénaliens

2



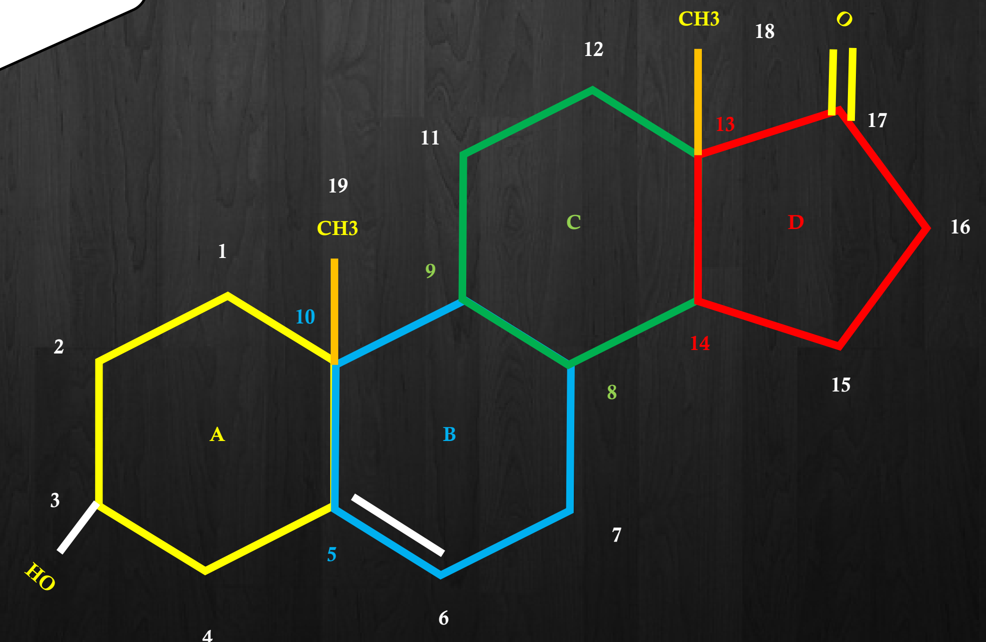
réticulum endoplasmique lisse

Acetaldehyde

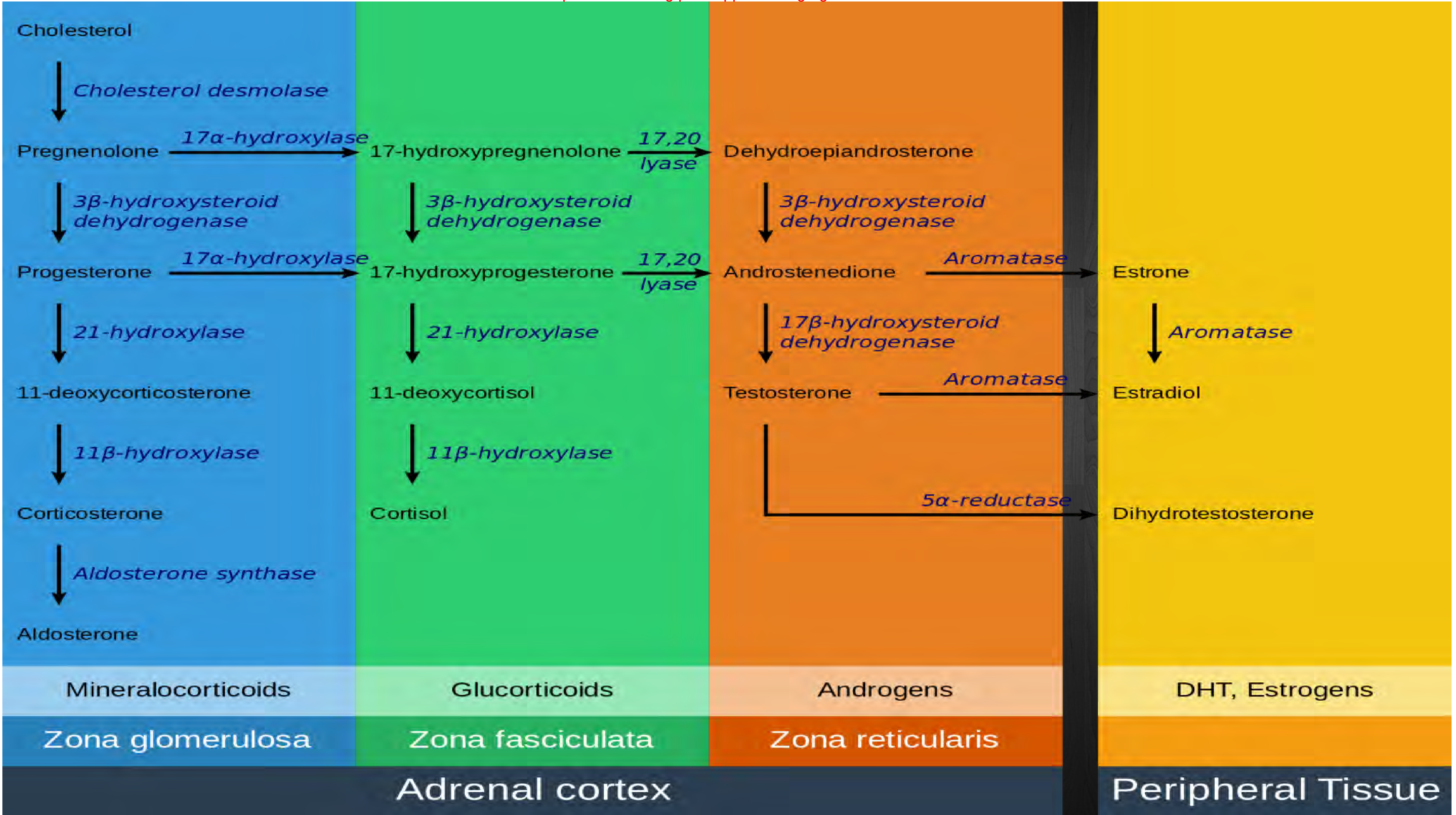
17 α Hydroxy
Prégnénolone

17-20 lyase

déshydro-épiandrostérone



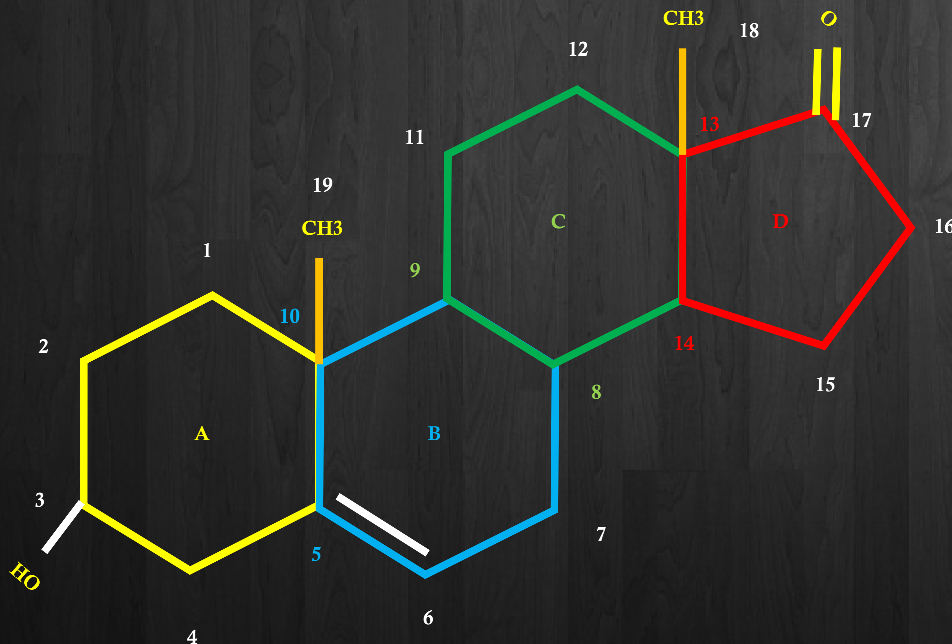
Localisation tissulaire : cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de Leydig des testicules, les cellules gliales (cerveau)


Cholesterol
Cholesterol desmolase
Pregnenolone
17α-hydroxylase
17-hydroxypregnenolone
17,20 lyase
Dehydroepiandrosterone
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
Progesterone
17α-hydroxylase
17-hydroxyprogesterone
17,20 lyase
Androstenedione
Aromatase
Estrone
21-hydroxylase
21-hydroxylase
17β-hydroxysteroid dehydrogenase
Aromatase
11-deoxycorticosterone
11-deoxycortisol
Testosterone
Aromatase
Estradiol
11β-hydroxylase
11β-hydroxylase
5α-reductase
Corticosterone
Cortisol
Dihydrotestosterone
Aldosterone synthase
Aldosterone
Mineralocorticoids
Glucorticoids
Androgens
DHT, Estrogens
Zona glomerulosa
Zona fasciculata
Zona reticularis
Adrenal cortex
Peripheral Tissue

3.8.1.Androgène surrénaliens

2

déshydro-épiandrostérone



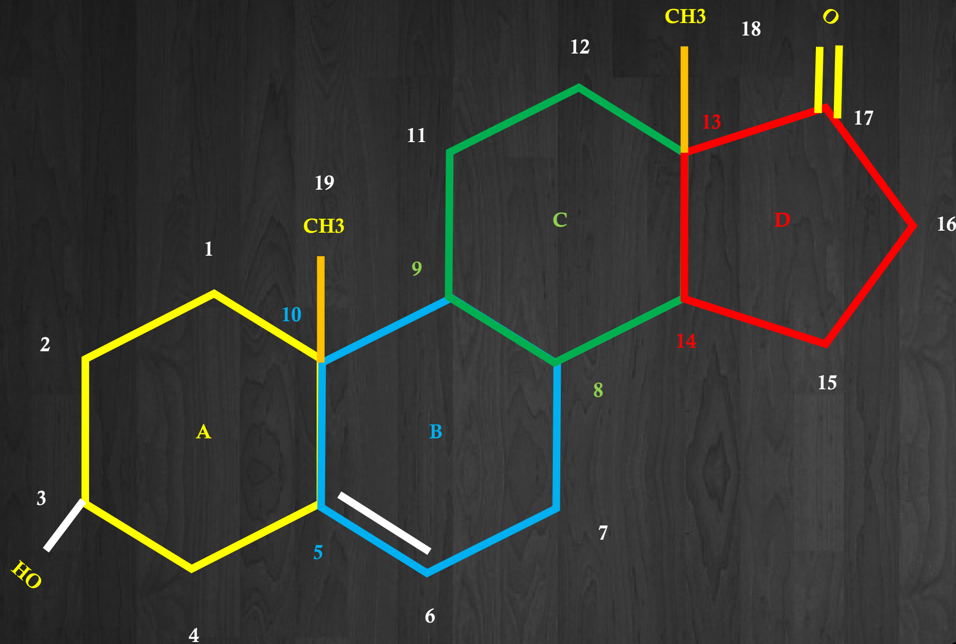
La plus grande partie de la **DHEA** est sulfaté au niveau du **OH (C3)**, moitié dans la **corticosurrénale**, moitié dans le **foie**.

Le sulfate de DHEA, hydrosoluble est la forme circulante prépondérante (forme inactive)

Stéroïde sulfatase

3.8.1.Androgène surrénaliens

3



déshydro-épiandrostérone

réticulum endoplasmique lisse

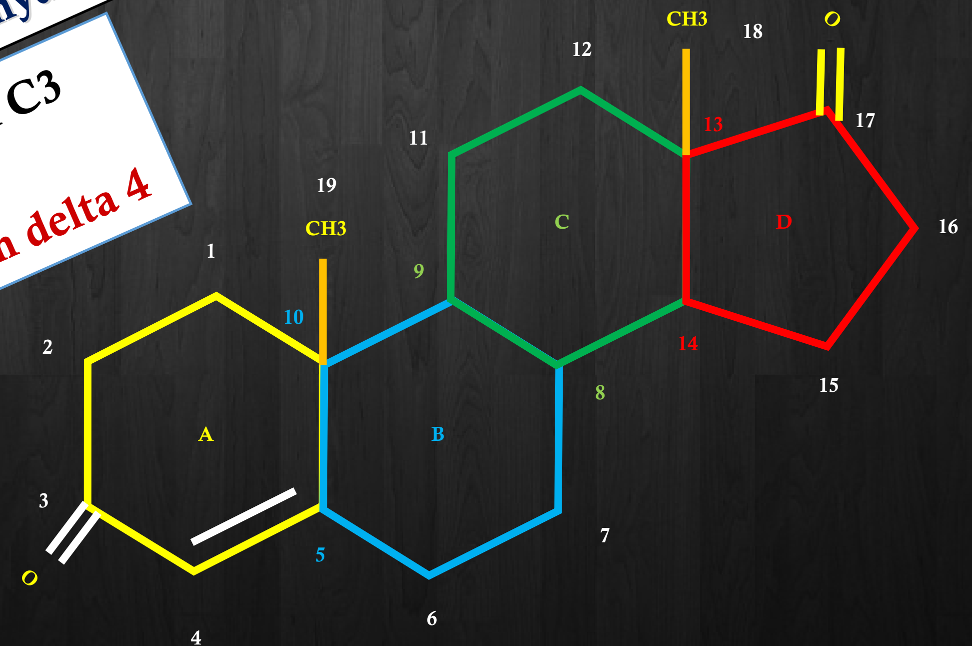
NADPH,H+

3 β HSD (hydroxy steroide déshydrogénase)

Δ4 Androstènedione

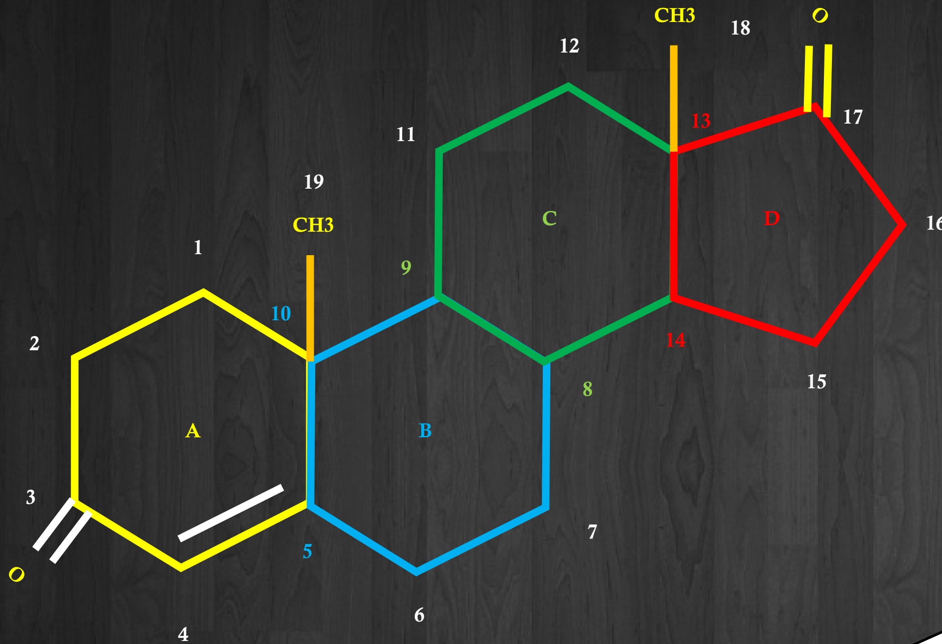
- Déshydrogénation du groupement OH en C3 donnant un groupement cétone
- Isomérisation double liaison: delta 5 en delta 4

NADP+



3.8.1.Androgène surrénaliens

4



réticulum endoplasmique lisse

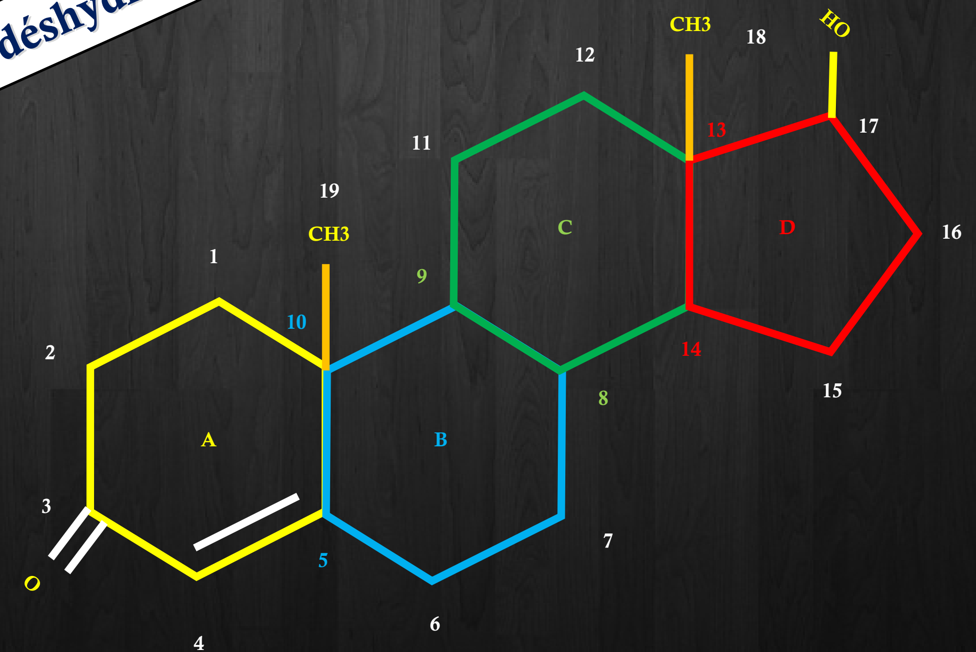
NADP+

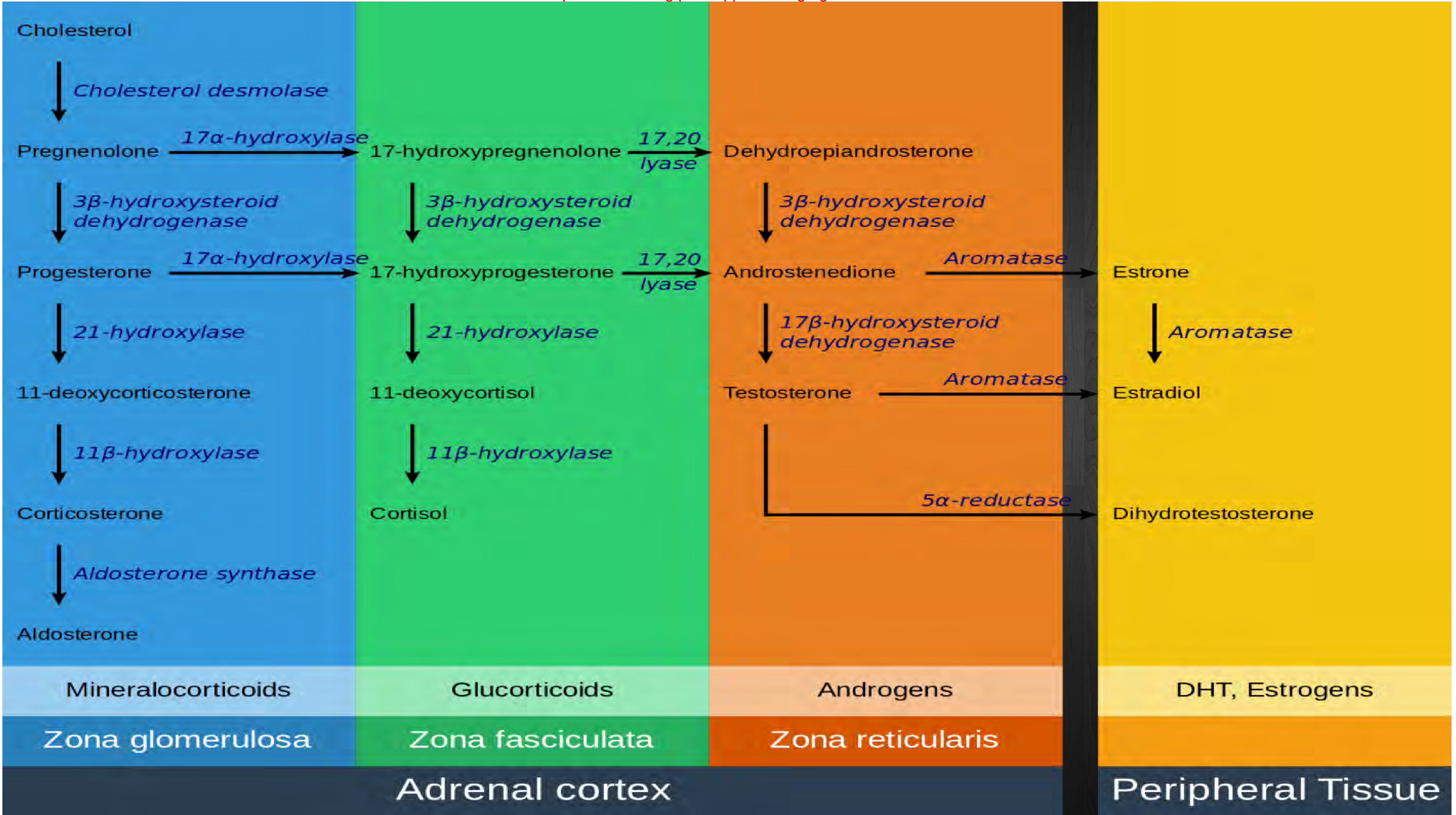
Testostérone

17 β HSD (hydroxy steroide déshydrogénase)

Δ4 Androstènedione

NADPH,H+




Cholesterol
Cholesterol desmolase
Pregnenolone
17α-hydroxylase
17-hydroxypregnenolone
17,20 lyase
Dehydroepiandrosterone
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
3β-hydroxysteroid dehydrogenase
Progesterone
17α-hydroxylase
17-hydroxyprogesterone
17,20 lyase
Androstenedione
Aromatase
Estrone
21-hydroxylase
21-hydroxylase
17β-hydroxysteroid dehydrogenase
Aromatase
11-deoxycorticosterone
11-deoxycortisol
Testosterone
Aromatase
Estradiol
11β-hydroxylase
11β-hydroxylase
5α-reductase
Corticosterone
Cortisol
Dihydrotestosterone
Aldosterone synthase
Aldosterone
Mineralocorticoids
Glucorticoids
Androgens
DHT, Estrogens
Zona glomerulosa
Zona fasciculata
Zona reticularis
Adrenal cortex
Peripheral Tissue

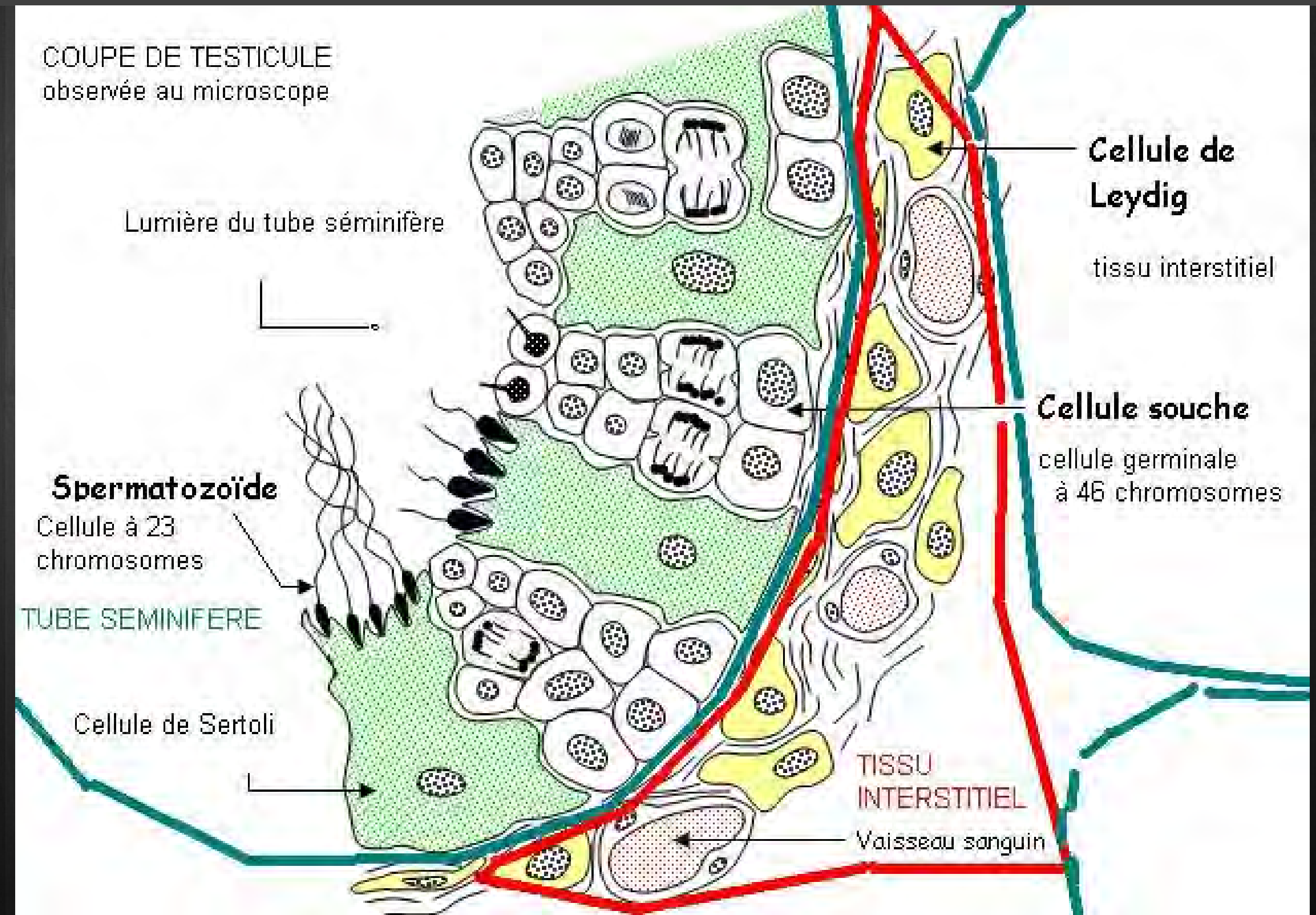
3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.8. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde

3.8.2. Androgène Testiculaires

Où

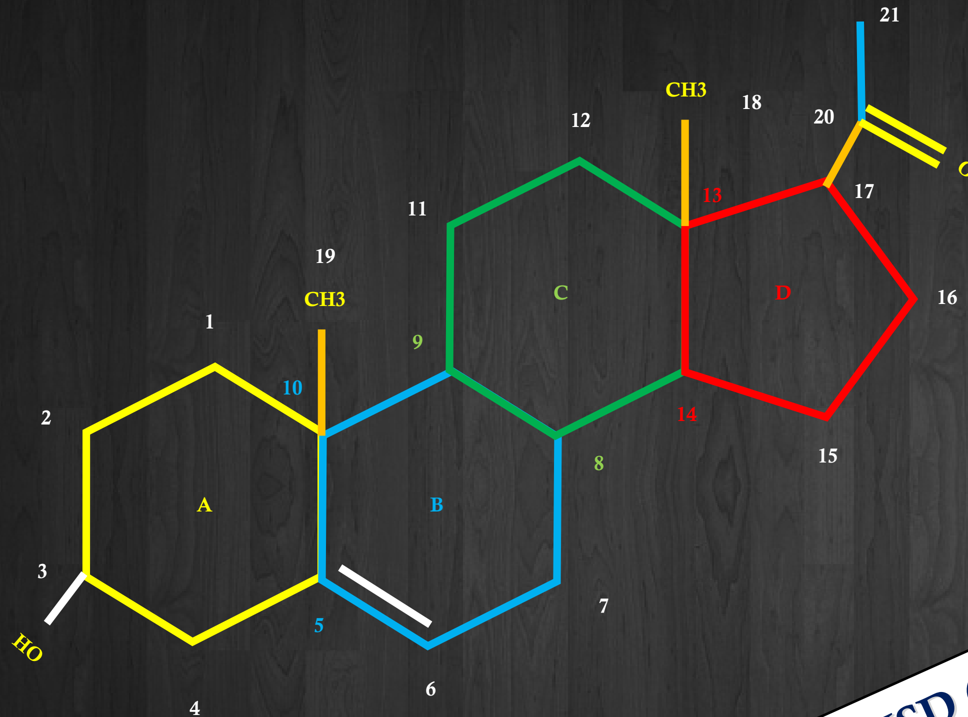
Les androgènes sont synthétisés essentiellement dans les cellules de Leydig du tissu interstitiel.



3.8.2. Androgène Testiculaires

1

réticulum endoplasmique lisse



NADPH,H+

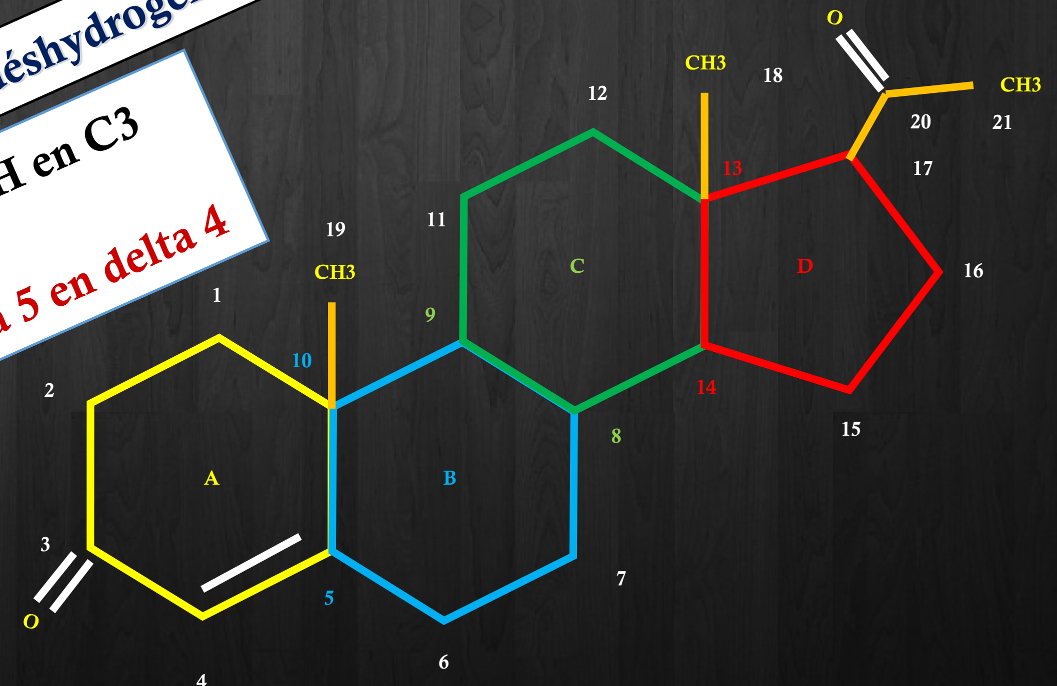
Progestérone

Prégnénolone

3 β HSD (hydroxy steroide déshydrogénase)

- Déshydrogénation du groupement OH en C3 donnant un groupement cétone
- Isomérisation double liaison: delta 5 en delta 4

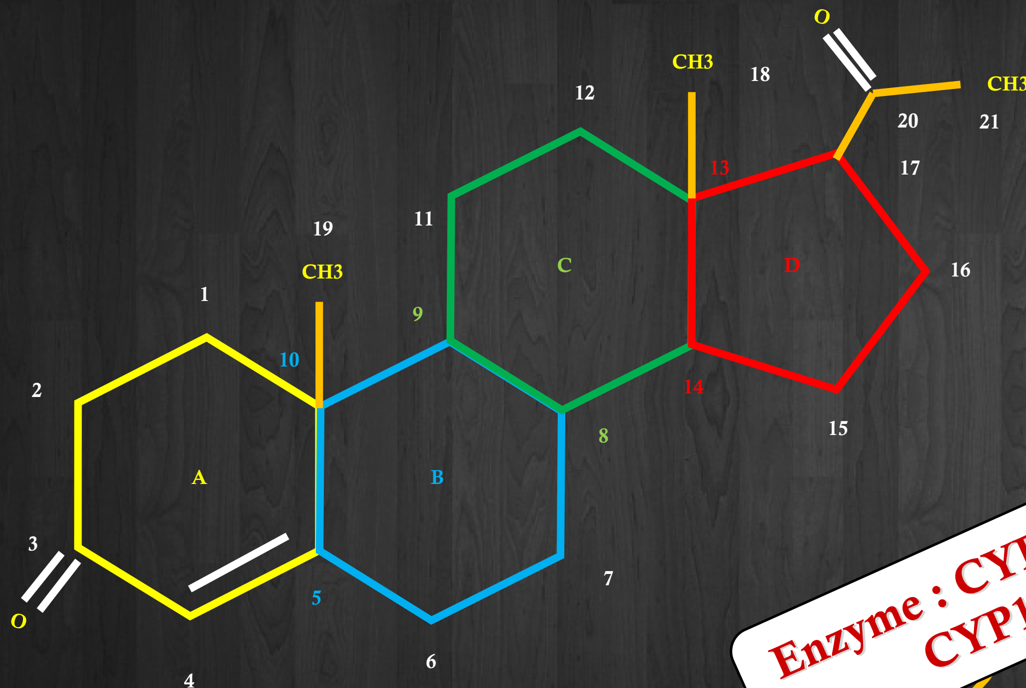
NADP+



3.8.2. Androgène Testiculaires

2

réticulum endoplasmique lisse



Progestérone

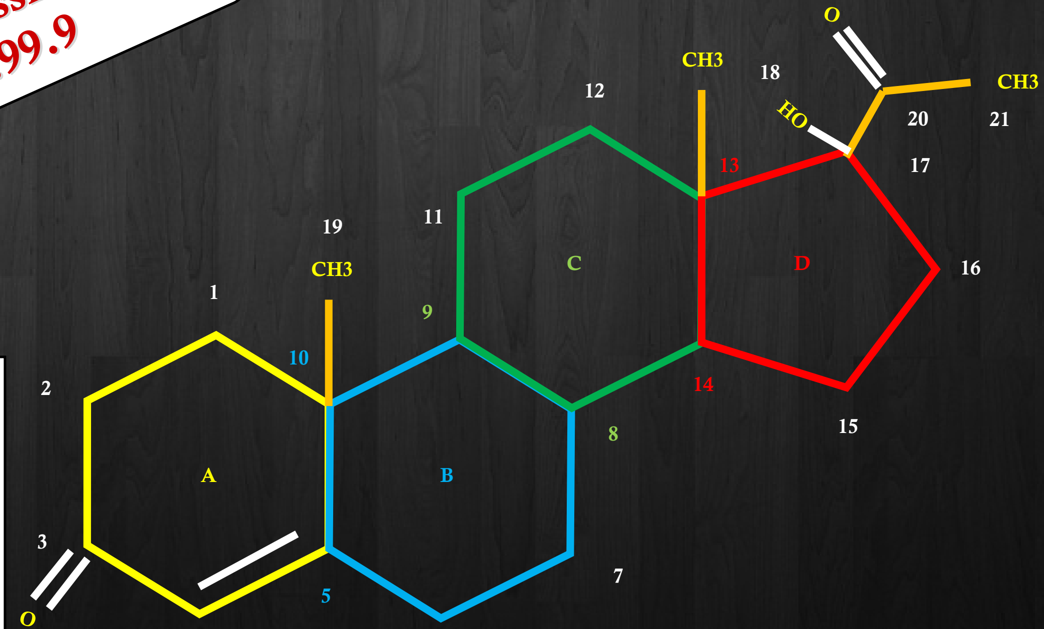
O_2 + NADPH,H^+

Enzyme : CYP450 C17α aussi appelée CYP17A1 EC 1.14.99.9

H_2O+ NADP

Progestérone

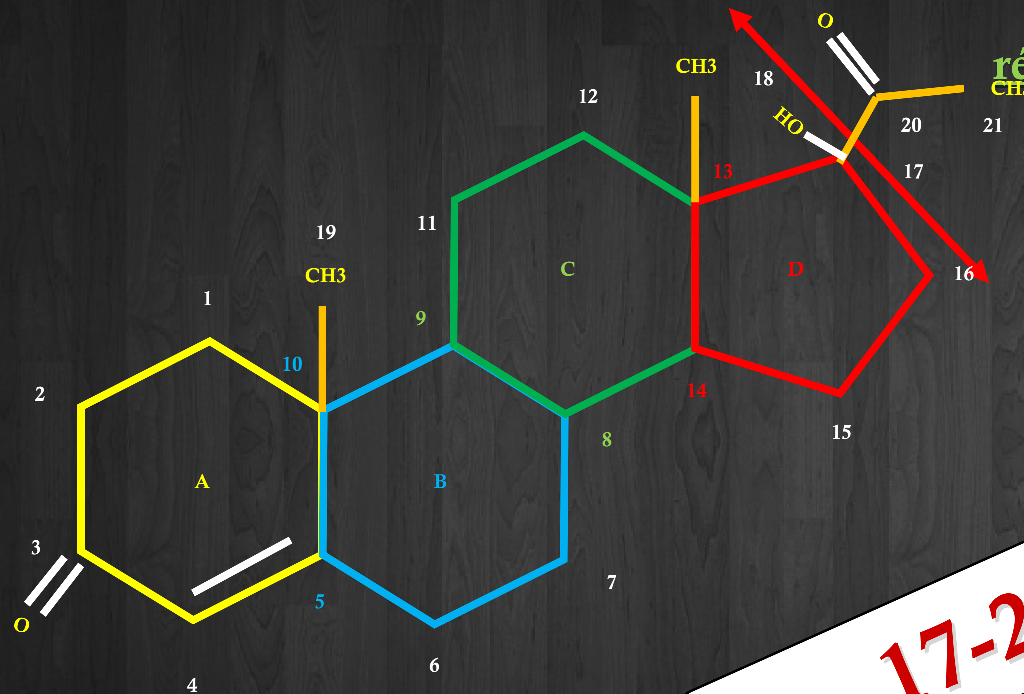
17 α Hydroxy



Localisation tissulaire : cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de leydig des testicules, les cellules gliales(cerveau)

3.8.2. Androgène Testiculaires

3

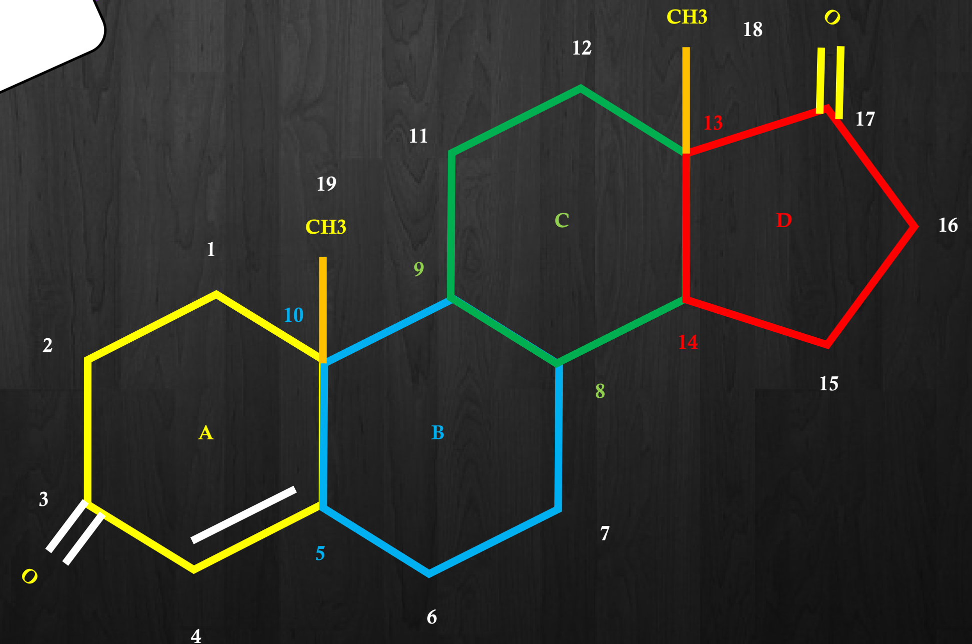


réticulum endoplasmique lisse

Acetaldehyde

Δ4 Androstènedione

17-20 lyase



Progestérone

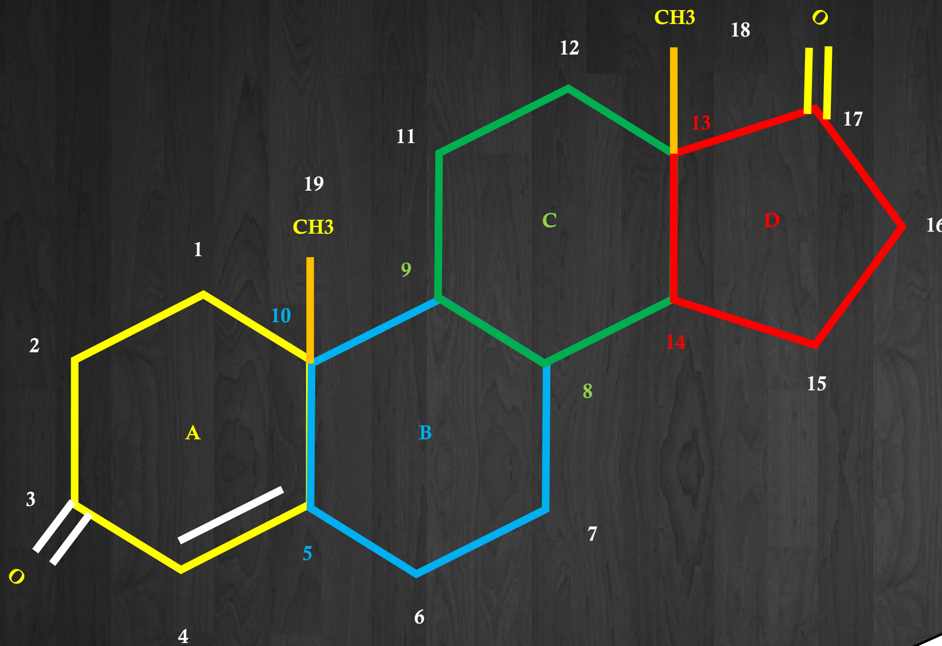
17 α Hydroxy

Localisation tissulaire : cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de Leydig des testicules, les cellules gliales (cerveau)

3.8.2. Androgène Testiculaires

4

réticulum endoplasmique lisse



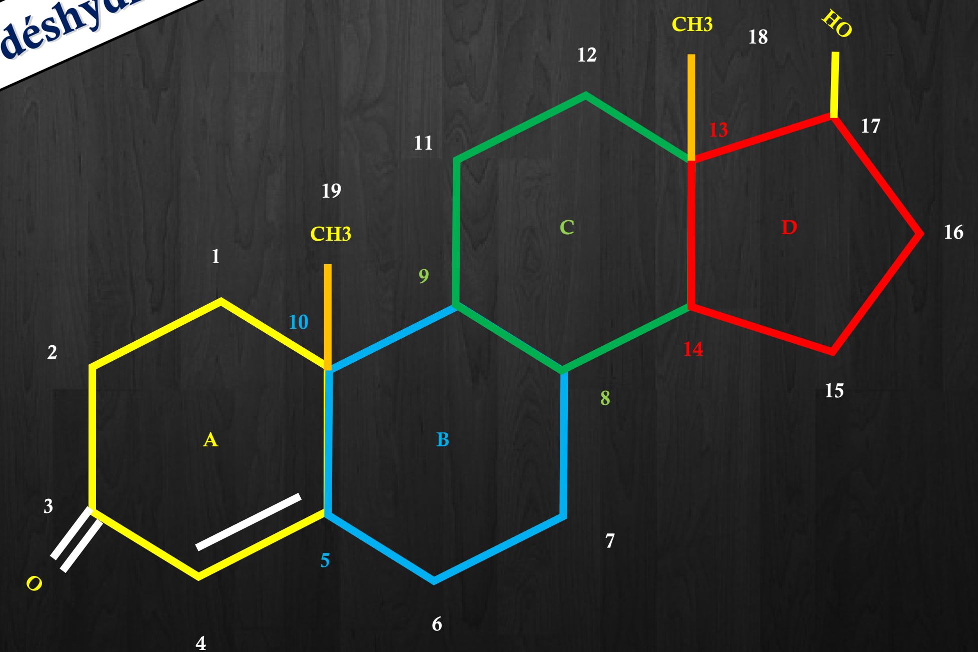
Δ4 Androstènedione

17 β HSD (hydroxy steroide déshydrogénase)

NADP+

Testostérone

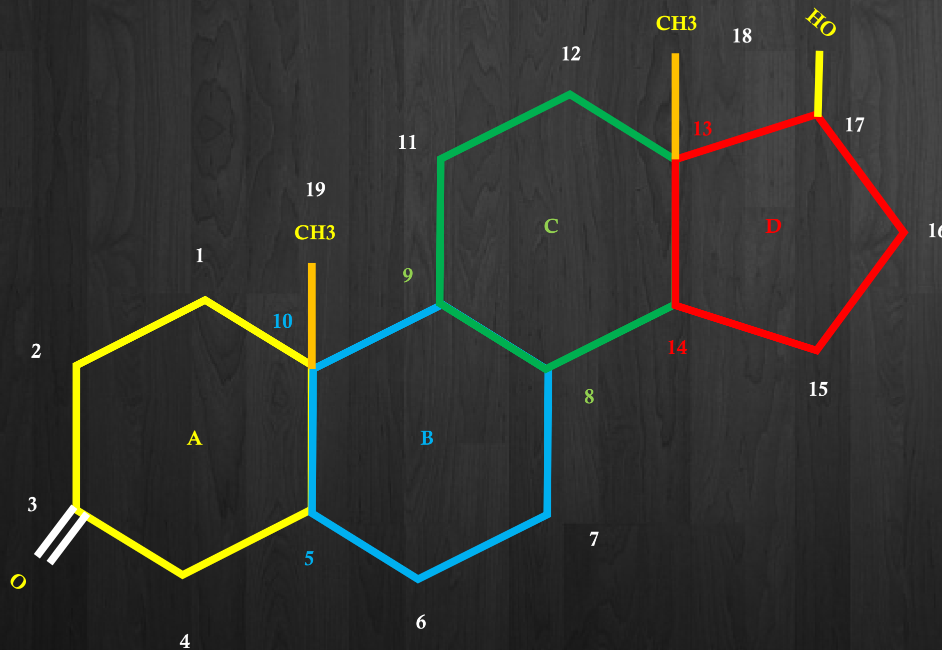
NADPH,H+



3.8.2. Androgène Testiculaires

2

Testostérone



La testostérone est une pro hormone convertie en un androgène plus puissant, la Dihydrotestosterone (catalysée par 5 α réductase)

Testicule et foie

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.8. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde

3.8.3. Œstrogènes

Où

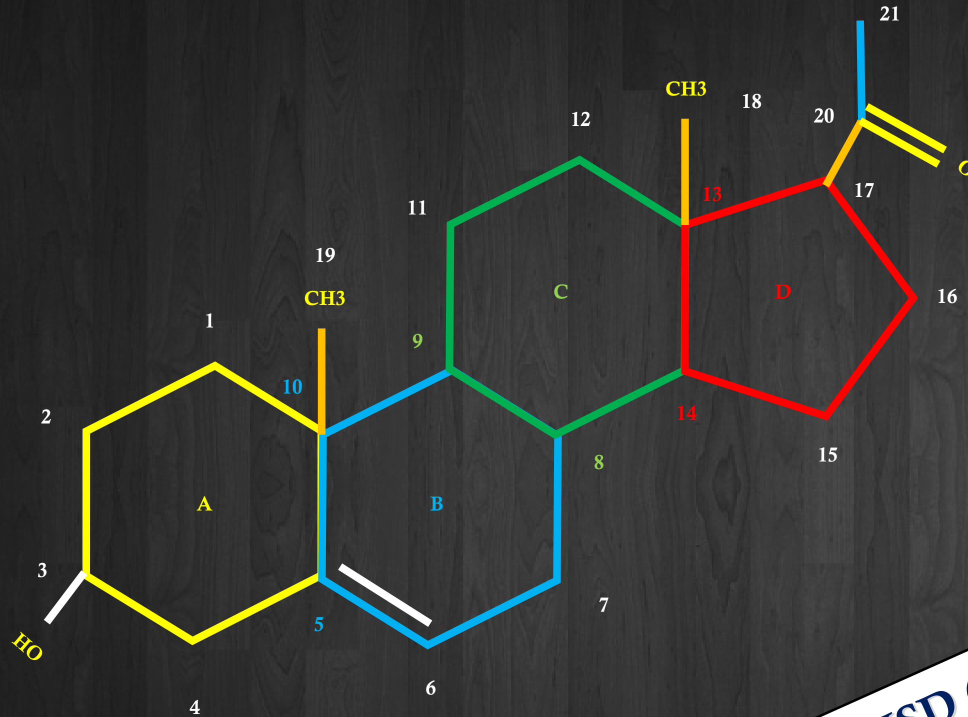
Les œstrogènes sont synthétisés

Chez la femme : dans les ovaires (cellules de la granulosa, corps jaune et le placenta après le 3eme mois).

Chez l'homme, dans les testicules (cellules de Leydig)

3.8.3. Œstrogènes

1



réticulum endoplasmique lisse

NADPH,H⁺

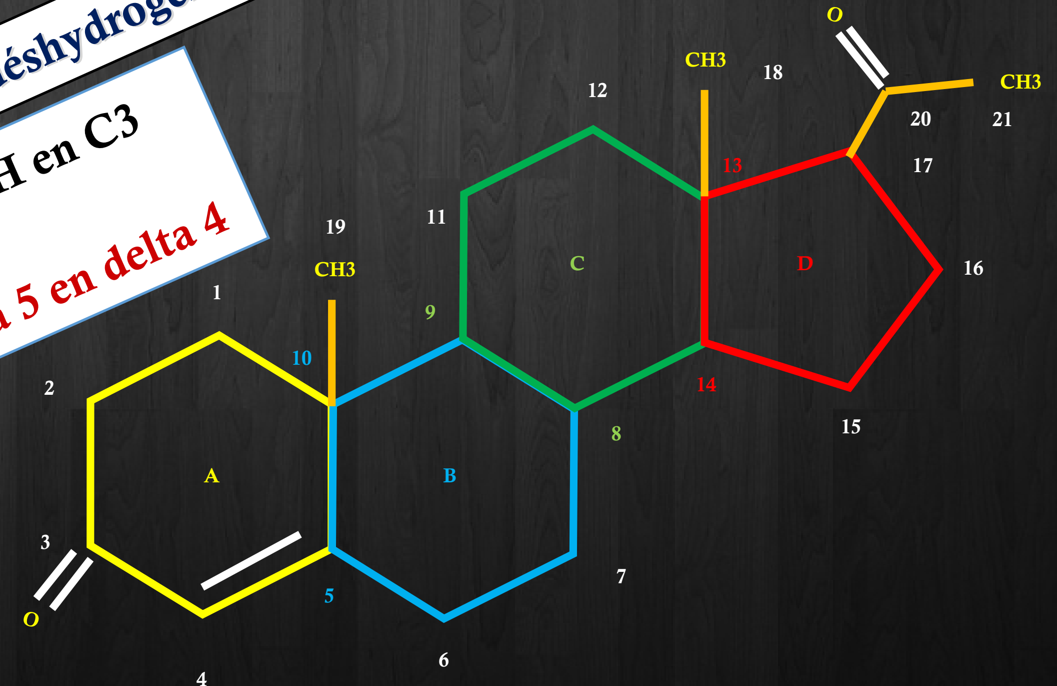
Progestérone

Prégnénolone

3 β HSD (hydroxy steroide déshydrogénase)

- Déshydrogénation du groupement OH en C3 donnant un groupement cétone
- Isomérisation double liaison: delta 5 en delta 4

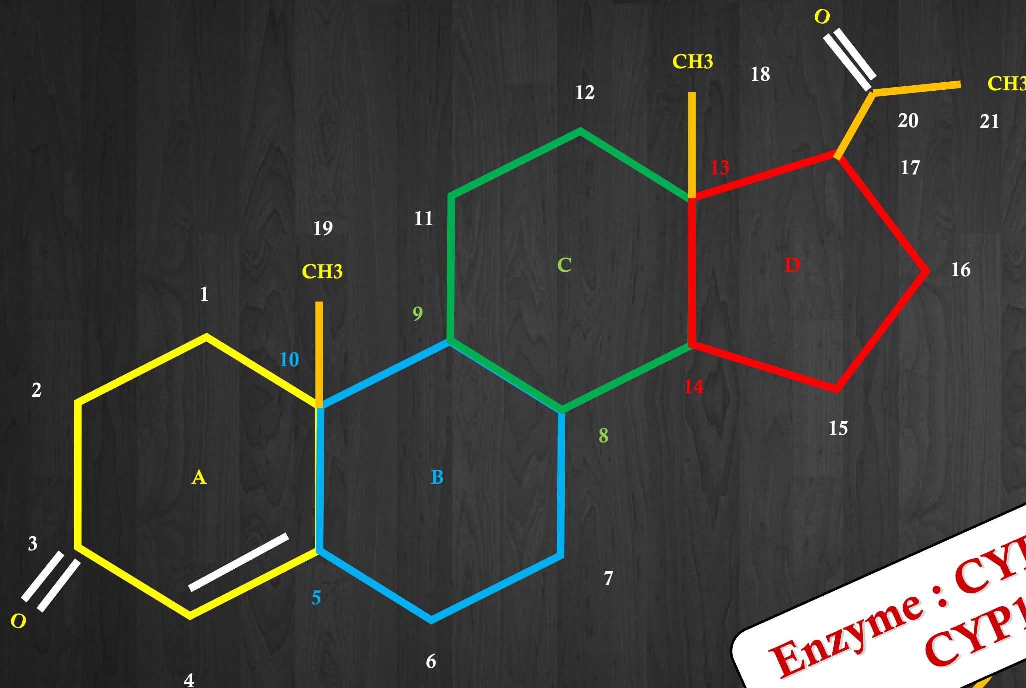
NADP⁺



3.8.3. Œstrogènes

2

réticulum endoplasmique lisse



Progestérone

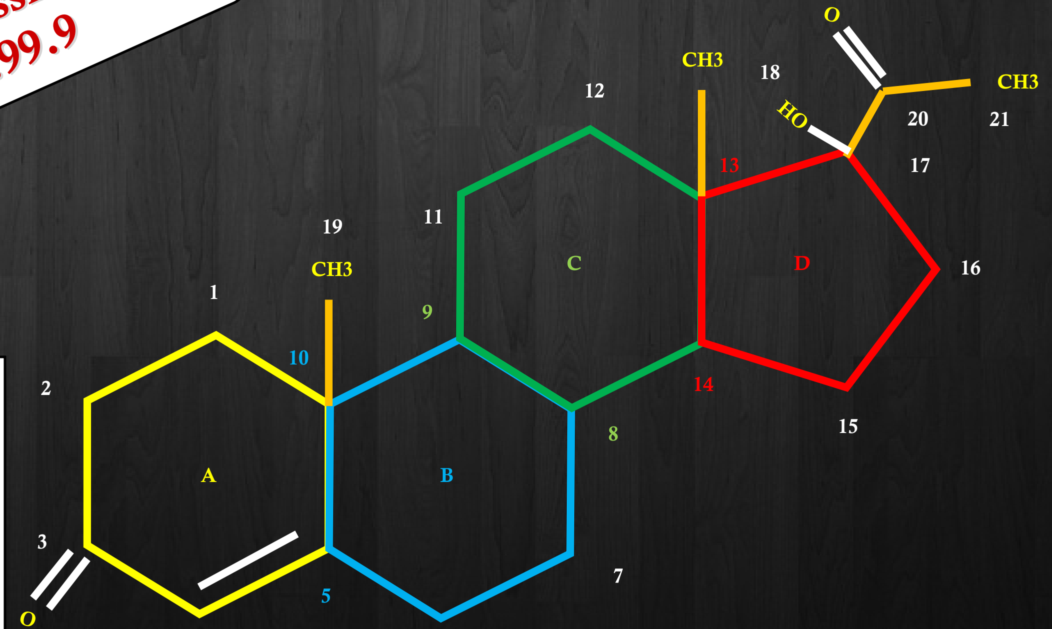
O_2 + NADPH,H^+

Enzyme : CYP450 C17α aussi appelée CYP17A1 EC 1.14.99.9

H_2O+ NADP

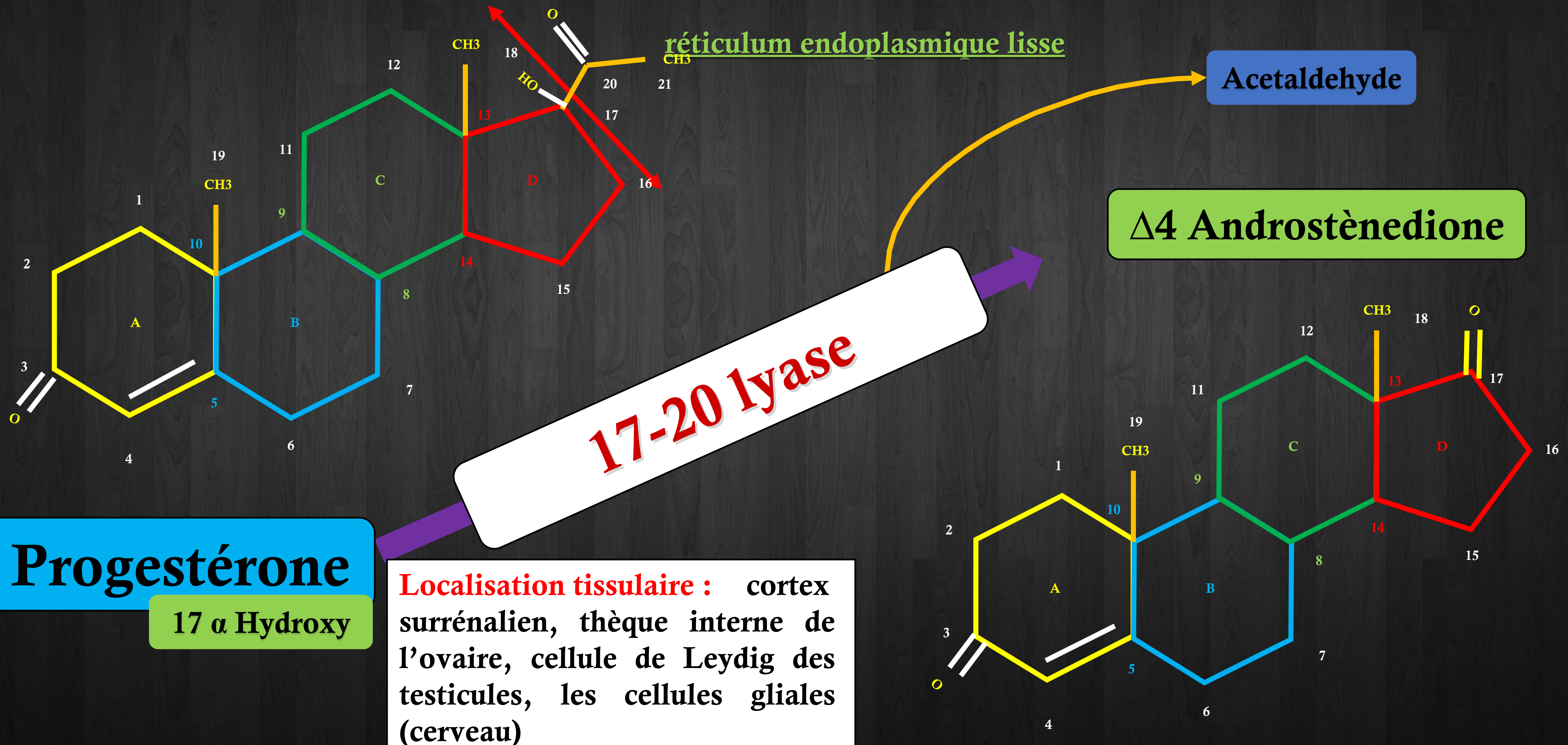
Progestérone

17 α Hydroxy



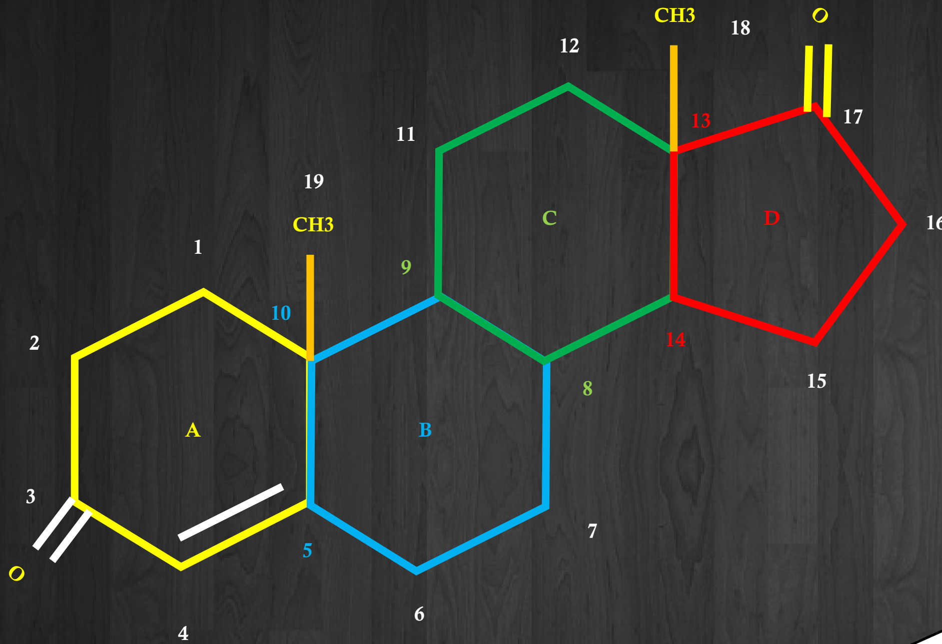
Localisation tissulaire : cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de leydig des testicules, les cellules gliales(cerveau)

3.8.3. Œstrogènes



3.8.3. Œstrogènes

4



réticulum endoplasmique lisse

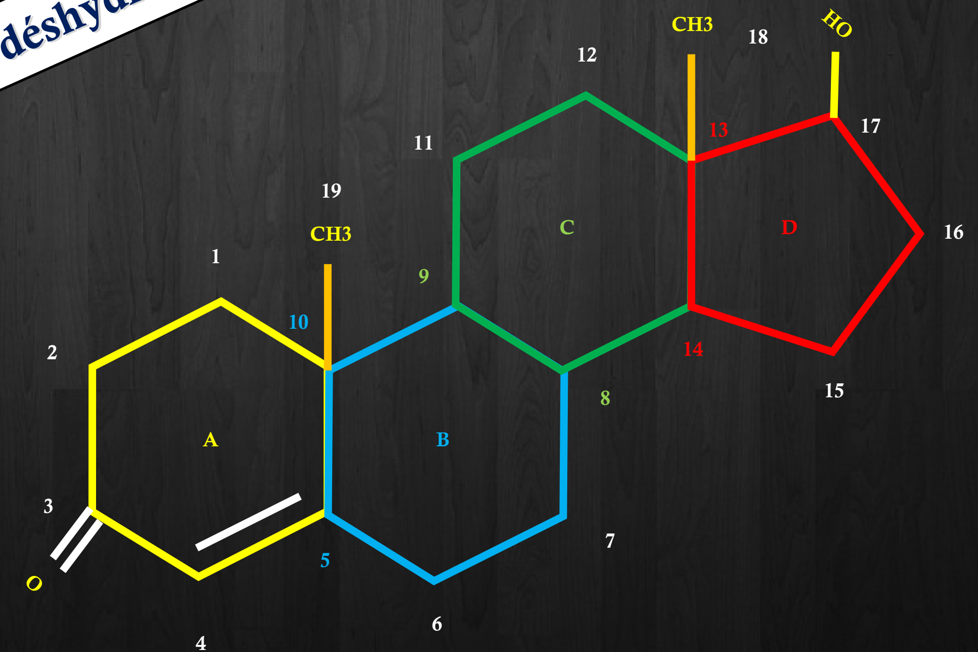
NADP+

Testostérone

Δ4 Androstènedione

17 β HSD (hydroxy steroide déshydrogénase)

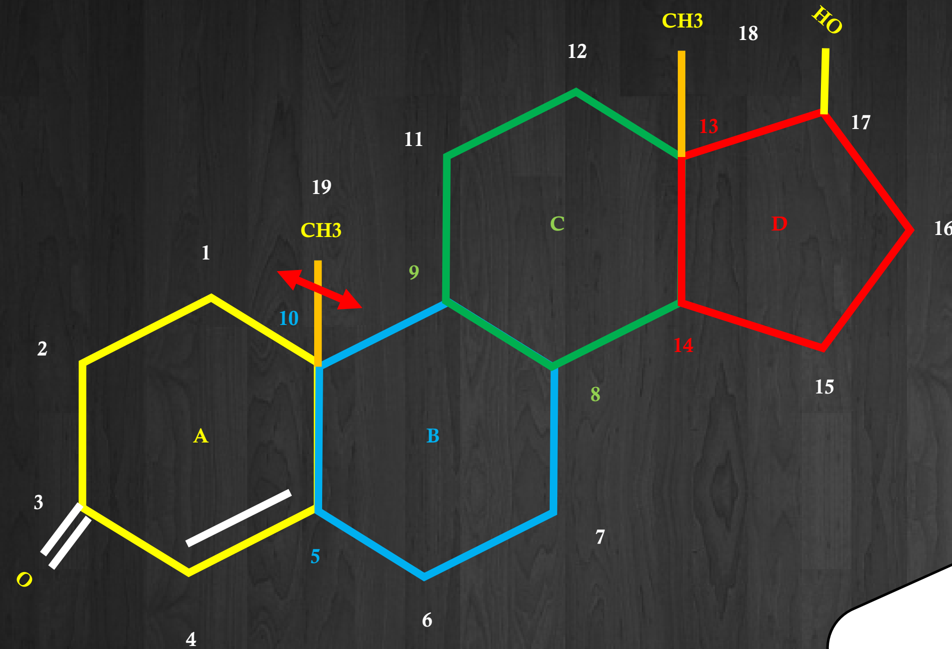
NADPH,H+



3.8.3. Œstrogènes

4

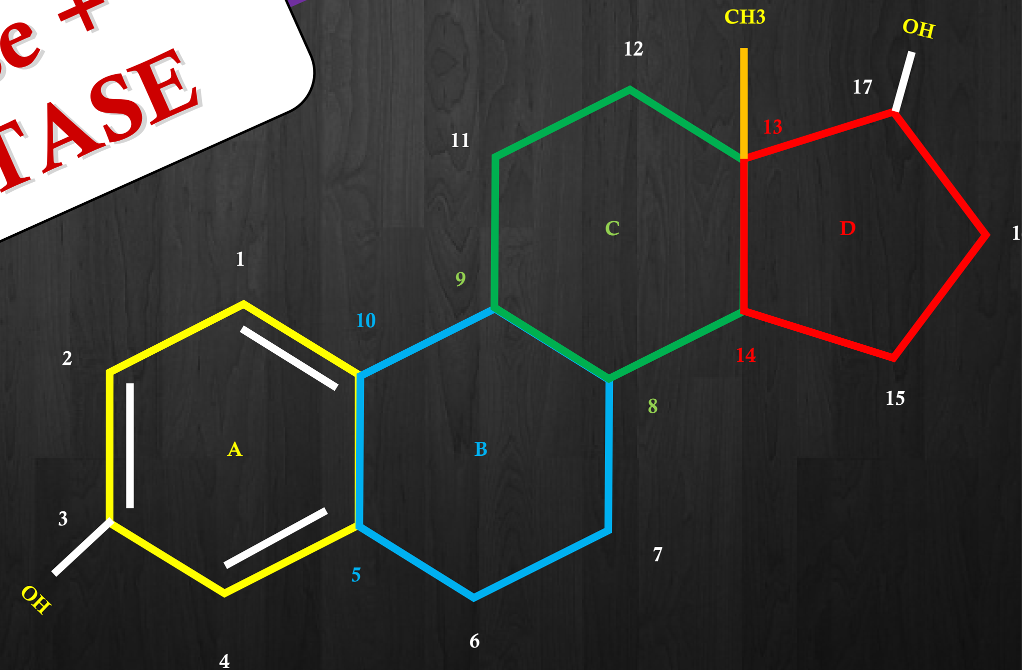
réticulum endoplasmique lisse



Testostérone

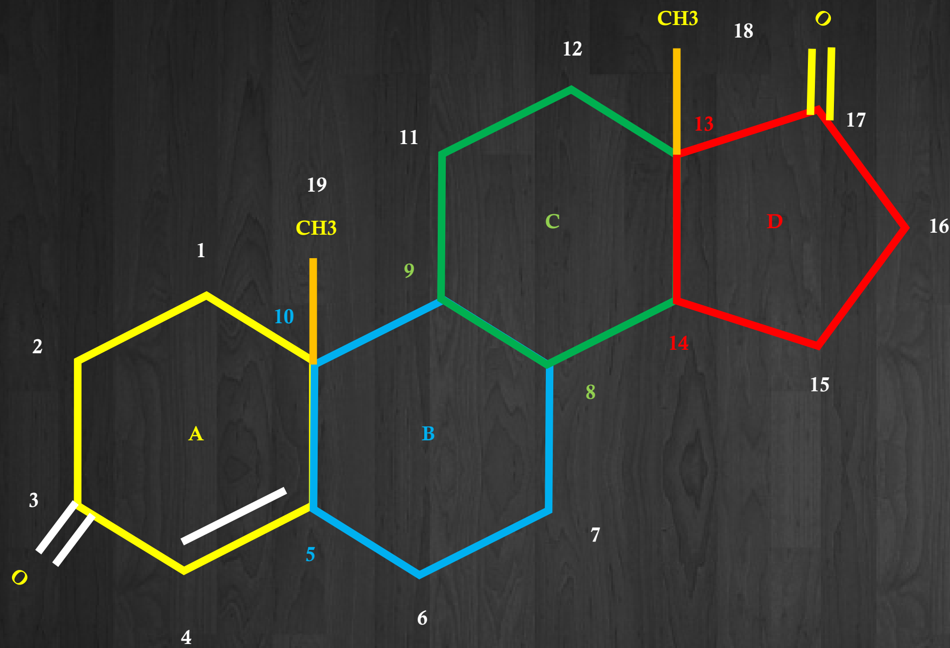
10-19 lyase + AROMATASE

L'œstradiol(E2)



3.8.3. Œstrogènes

4

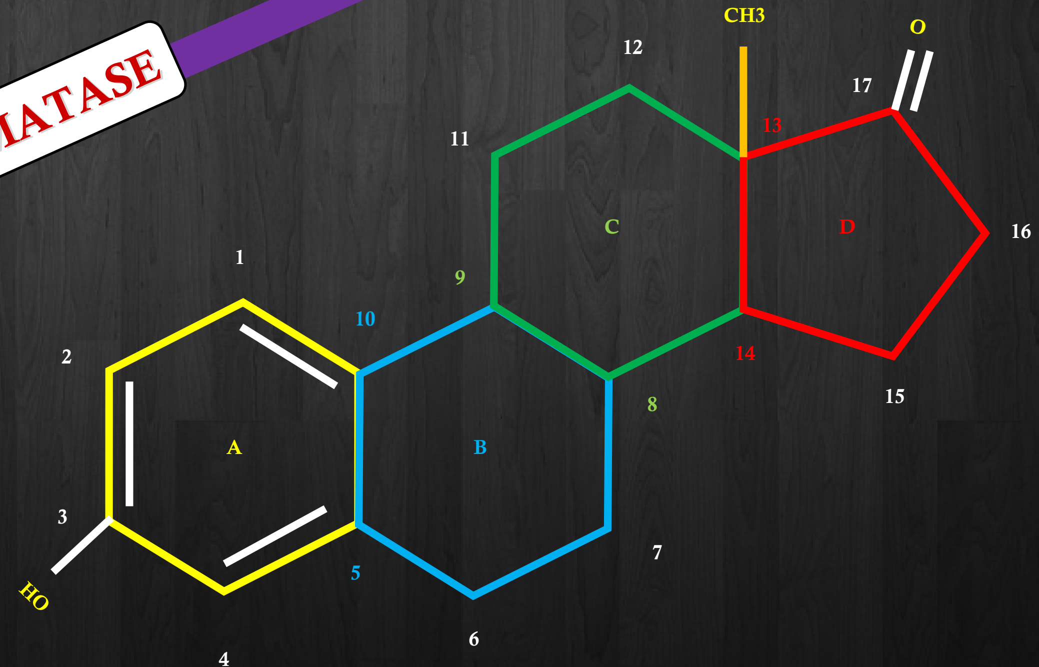


Δ4 Androstènedione

réticulum endoplasmique lisse

AROMATASE

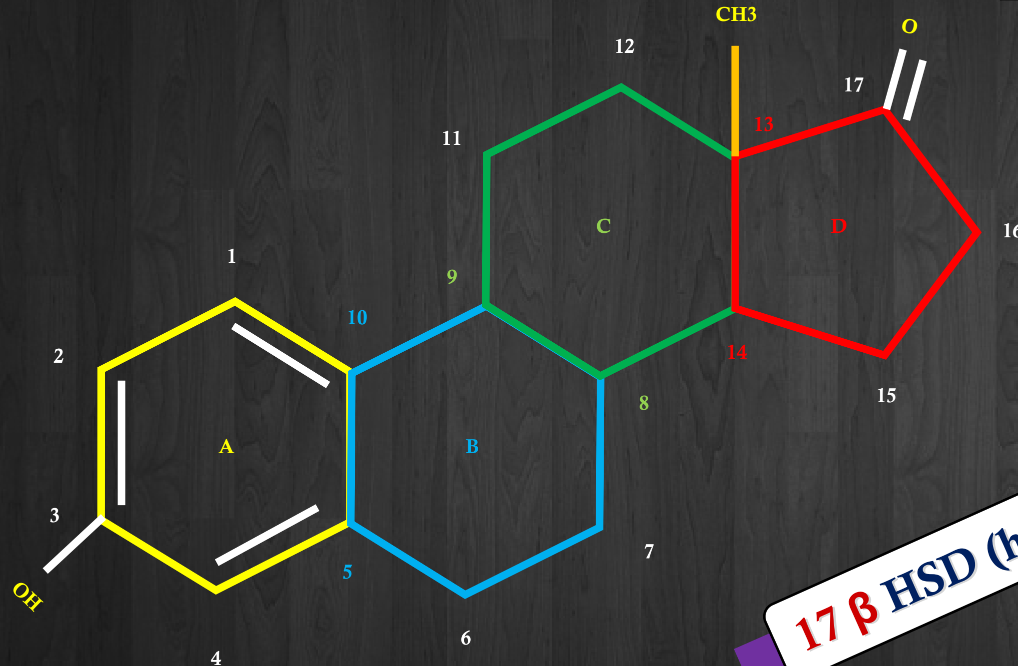
L'œstrone (E1)



3.8.3. Œstrogènes

4

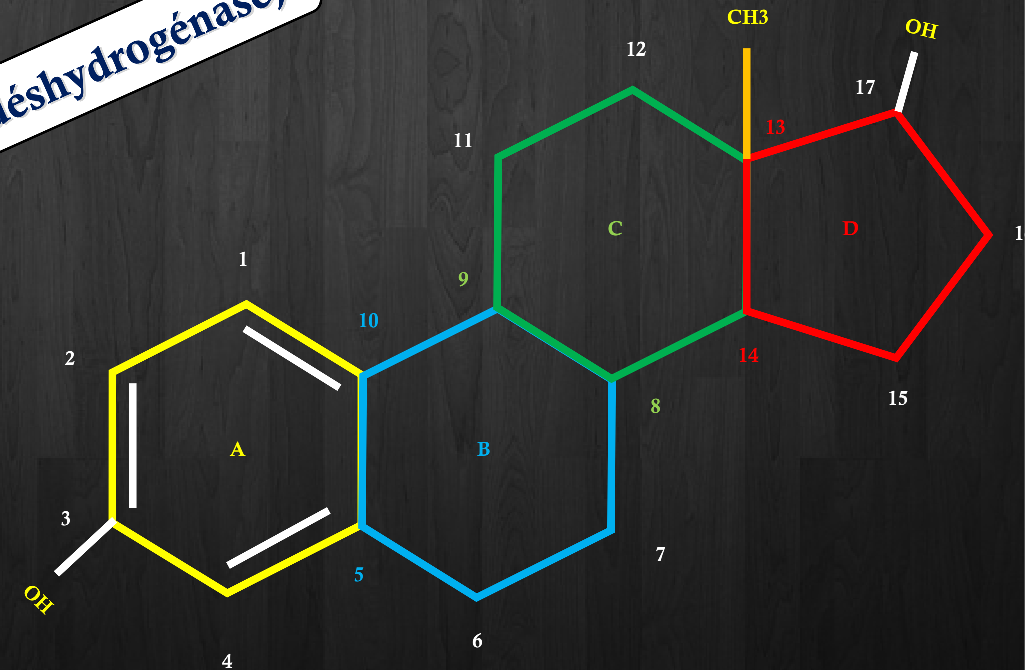
réticulum endoplasmique lisse



L'œstrone (E1)

17 β HSD (hydroxy steroide déshydrogénase)

L'œstradiol(E2)



3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.8. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde

3.8.3. Œstrogènes

La synthèse ovarienne des œstrogènes se distribue entre 2 types cellulaires du follicule :

- ❑ La thèque interne
- ❑ Granulosa (C 10-19 Lyase et aromatase).

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.8. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde

3.8.3. Œstrogènes

Au cours de la grossesse, le placenta est la source principale d'œstrogènes, leur origine ovarienne étant négligeable :

- ❑ 17 Béta œstradiol a partir de la DHEA d'origine de la cortico surrénale de la mère.
- ❑ Il produit de l'oestriol (E3)

3. Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogenèse)

3.8. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde

3.8.4. Progestérone

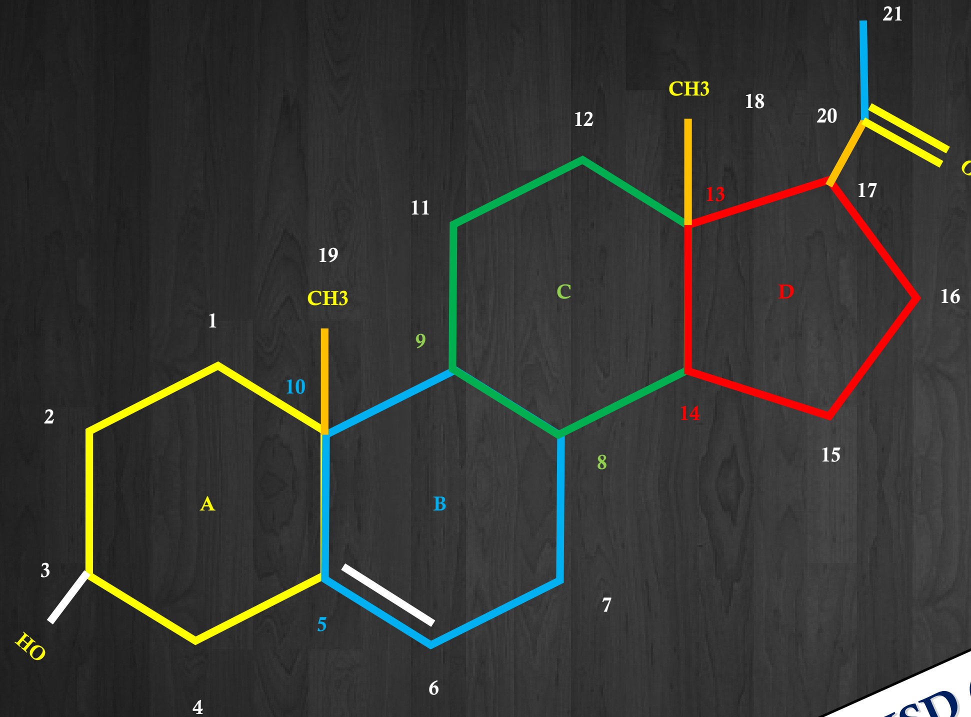
Où

La progestérone est synthétisée chez la femme essentiellement dans les ovaires (corps jaune) et dans le placenta

3.8.4. Progestérone

1

réticulum endoplasmique lisse



NADPH,H^{+}

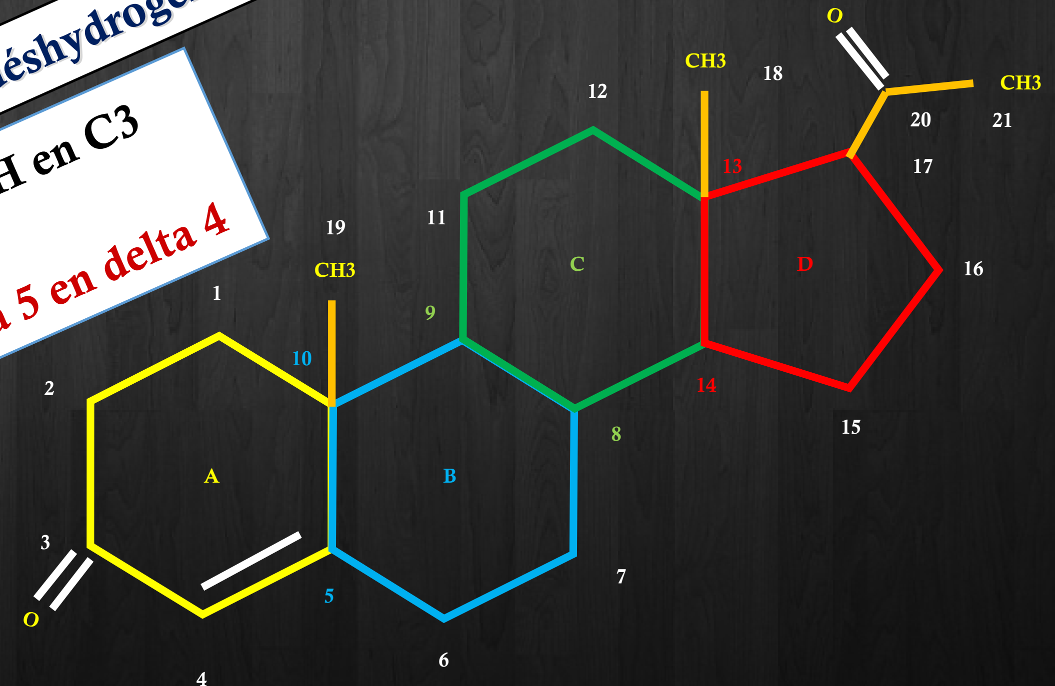
Progestérone

3 β HSD (hydroxy steroide déshydrogénase)

Prégnénolone

- Déshydrogénation du groupement OH en C3 donnant un groupement cétone
- Isomérisation double liaison: delta 5 en delta 4

NADP^{+}



4. Transport des hormones stéroïdes

4.1. Le concept du transport des hormones stéroïdes

4.2. Les différentes proteines de transport

4. Transport des hormones stéroïdes

4.1. Le concept du transport des hormones stéroïdes



Les stéroïdes sont de nature non protéiques (hydrophobes), donc ils doivent être transportés par des transporteurs de nature protéiques afin de les rendre hydrosolubles.

Transporteur Spécifique ou non spécifique

4. Transport des hormones stéroïdes

4.2. Les Différentes Proteines de Transport

Toutes les hormones stéroïdiennes, **sauf une** , possèdent leur protéine plasmatique de transport apparentée; à l'exception de l'aldostérone, qui est censée circuler comme stéroïde libre dans le compartiment plasmatique.

Proteines Plasmatiques Hépatique	Code	Hormones Transportés
Corticostéroïde binding Globuline (Transcortine)	CBG	Glucocorticoïde, Progestérone
Sexe Hormone Binding Globuline	SHBG	Testostérone, œstradiol

4. Transport des hormones stéroïdes

4.2. Les Différentes Proteines de Transport

Hormones	Albumine	Protéine Vectrice Spécifique
Aldostérone	**20 %**	**Non**
Cortisol	**15 %**	**CBG (75%)**
Testostérone	**20 %**	**SHBG (78%)**
Œstrogènes	**60 %**	**SHBG (38%)**
Progestérone	**20 %**	**CBG (80%)**

4. Transport des hormones stéroïdes

4.2. Les Différentes Proteines de Transport

- ✓ La **(CBG) est** spécifique *surtout de la progestérone mais transporte aussi l'aldostérone* et le cortisol

- ✓ La Sexe Hormone Binding Globulin (**SHBG ou SBP**) lie fortement (par ordre décroissant d'affinité):
  - ➢ Dihydrotestostérone
  - ➢ Testostérone
  - ➢ Estradiol

5. Catabolisme des hormones stéroïdes

5.1.Pourquoi cataboliser ces hormones ?

Toutes les hormones stéroïdes subissent au niveau du foie un catabolisme important.

Il s'agit de réactions :

- ✓ Oxydo-réduction
- ✓ Sulfo et/ou de glucuro-conjugaison

Permettent à ces molécules, initialement insolubles dans l'eau, de devenir hydrophiles et par conséquent de pouvoir être éliminées dans les urines.

5. Catabolisme des hormones stéroïdes

5.1. Pourquoi cataboliser ces hormones ?

Les urines sont la voie d'excrétion principale de toutes les hormones stéroïdes.

Le dosage d'une hormone dans les urines de 24h, présente l'avantage de mesurer la production de cette hormone au cours de l'ensemble du nycthémère.

5. Catabolisme des hormones stéroïdes

5.2. Aldostérone ?

L'excrétion des métabolites est presqu'exclusivement urinaire avec :

- ✓ Aldostérone libre
- ✓ Tétrahydroaldostérone qui ensuite conjugué.

5. Catabolisme des hormones stéroïdes

5.3. Cortisol ?

Dans le foie,

- ✓ Le cortisol est transformé par une 11β déshydrogénase en cortisone d'activité biologique pratiquement égale à celle du cortisol et cette réaction est réversible.
- ✓ Le cortisol et cortisone subissent ensuite les mêmes hydrogénations pour avoir des dérivés tétra et hexa hydrogénés hydrosolubles.

1% de la cortisone et du cortisol est excrétée sous forme intacte dite libre = cortisol libre urinaire (CLU).

5. Catabolisme des hormones stéroïdes

5.3. Cortisol ?

1% de la cortisone et du cortisol est excrétée sous forme intacte dite libre = cortisol libre urinaire (CLU).

- ✓ Il reflète la fraction du cortisol plasmatique non liée au protéines (Fraction active).
- ✓ Bonne corrélation avec la production du cortisol.

Paramètre spécifique et sensible pour le diagnostic de l'hypercortisisme

5. Catabolisme des hormones stéroïdes

5.4. Androgènes Surrénaliens ?

- ✓ L'androgène surrénalien Δ4 Androstènedione est catabolisé en ses dérivés tétra hydrogénés possible, qui sont ensuite conjugués.

- ✓ La DHEA est transformée en Δ4 Androstènedione

- ✓ La testostérone est catabolisée en Δ4 Androstènedione ou est convertie en son dérivé dihydrogène, la Dihydrotestostérone, cette dernière étant ensuite réduite en le dérivé tétra hydrogéné qui est ensuite conjugué.

5. Catabolisme des hormones stéroïdes

5.4. Œstrogènes et progestérone?

- ✓ L' Œstradiol peut être réduit en oestriol . Œstrone , œstradiol et oestriol sont sulfo – ou glucuronoconjugué

- ✓ La progestérone et la 17 α hydroxy progestérone sont catabolisées en leurs dérivés tétra hydrogénés et hexa hydrogénés , ultérieurement conjugués.

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.1. Les Minéralocorticoïdes (Aldostérone)

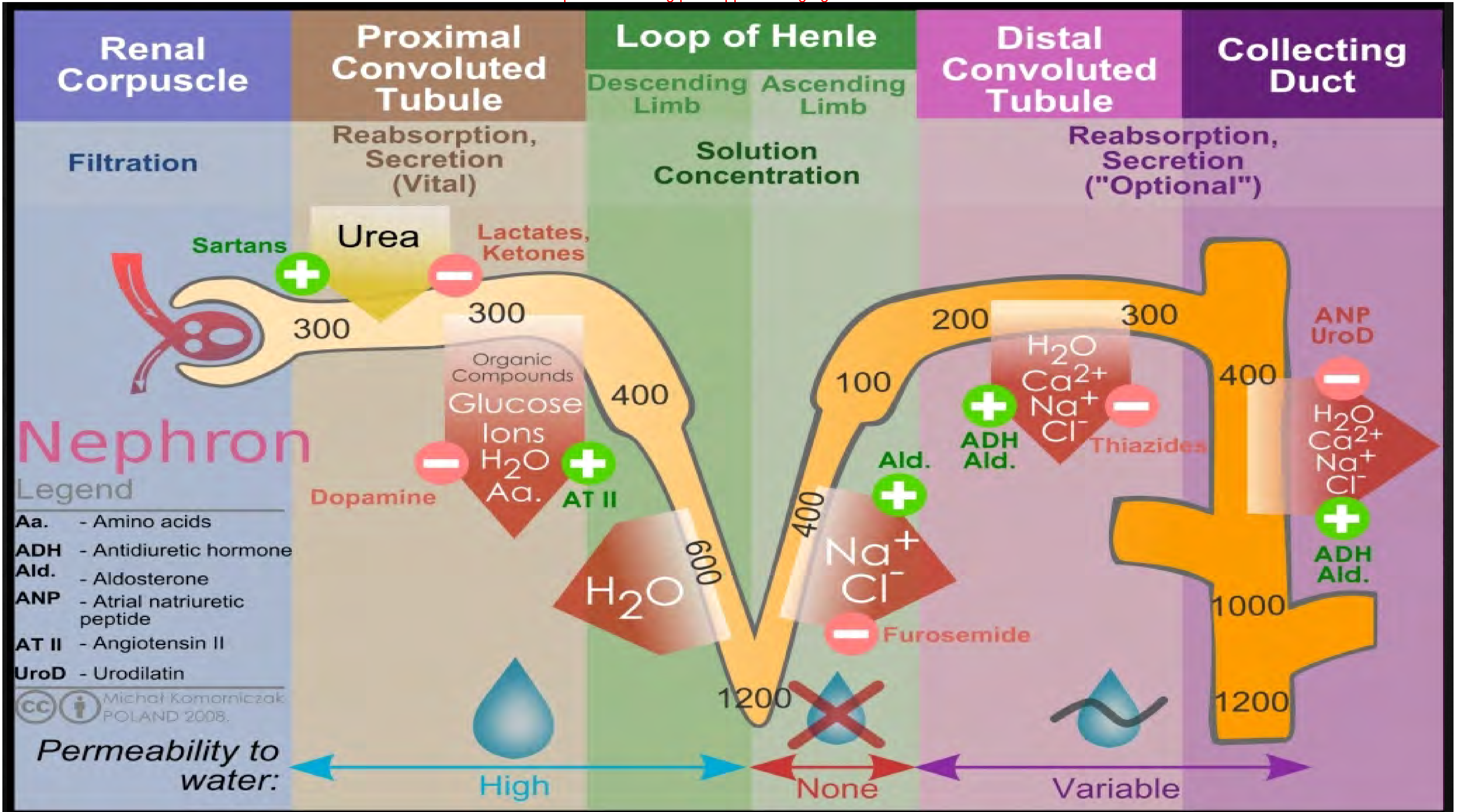
6.1.1. Rôle de l'aldostérone

Aldostérone

Règle

Le bilan du Sodium (et de l'eau qui l'accompagne passivement)

Elle contrôle des échanges au niveau de la partie distale des néphrons, participant ainsi au maintien du capital hydrosodé.



Renal Corpuscle
Proximal Convoluted Tubule
Loop of Henle
Descending Limb
Ascending Limb
Distal Convoluted Tubule
Collecting Duct
Filtration
Reabsorption, Secretion (Vital)
Solution Concentration
Reabsorption, Secretion ("Optional")
Sartans
Urea
Lactates, Ketones
300
300
Organic Compounds
Glucose
Ions
H_2O
Aa.
Dopamine
AT II
400
600
H_2O
1200
400
100
Ald.
Na^+
Cl^-
Furosemide
200
300
H_2O
Ca^{2+}
Na^+
Cl^-
ADH
Ald.
Thiazides
ANP
UroD
400
H_2O
Ca^{2+}
Na^+
Cl^-
ADH
Ald.
1000
1200
Nephron
Legend
Aa. - Amino acids
ADH - Antidiuretic hormone
Ald. - Aldosterone
ANP - Atrial natriuretic peptide
AT II - Angiotensin II
UroD - Urodilatin
Michal Komorniczak POLAND 2008
Permeability to water:
High
None
Variable

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.1. Les Minéralocorticoïdes (Aldostérone)

6.1.1. Rôle de l'aldostérone

Aldostérone

Régulation de la pression artérielle

ADH

ANF

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.1. Les Minéralocorticoïdes (Aldostérone)

6.1.2. Comment l'aldostérone est synthétisée ?

La synthèse de l'aldostérone est sous le contrôle du :

- Potassium
- Système rénine-angiotensine surtout

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.1. Les Minéralocorticoïdes (Aldostérone)

6.1.2. Comment l'aldostérone est synthétisée ?

Rénine

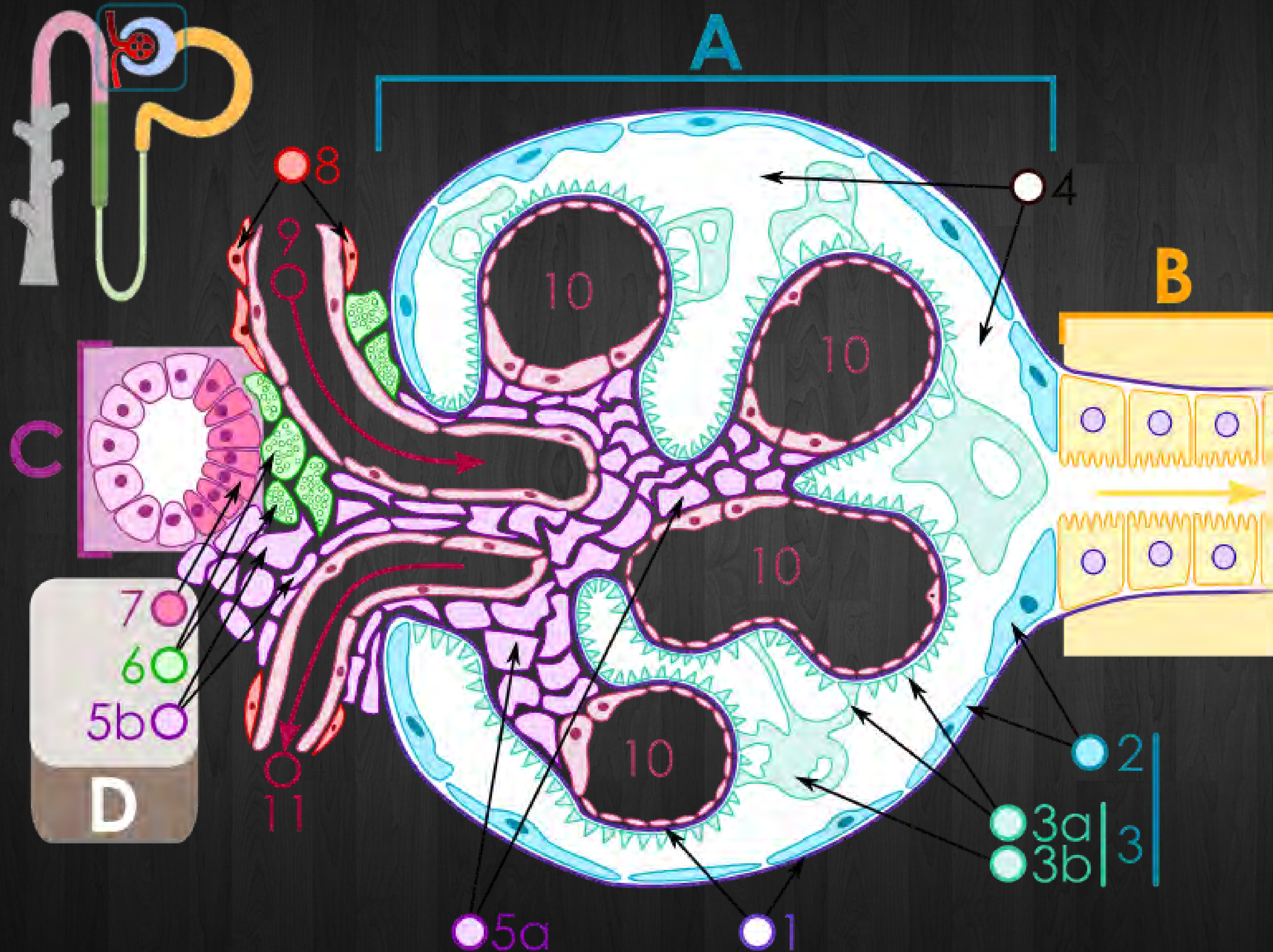
La rénine est une enzyme protéolytique rénal, synthétisée et secrétée par l'appareil juxtaglomérulaire du néphron en réponse a une :

Diminution de la volémie

La stimulation des fibres nerveuses sympathiques

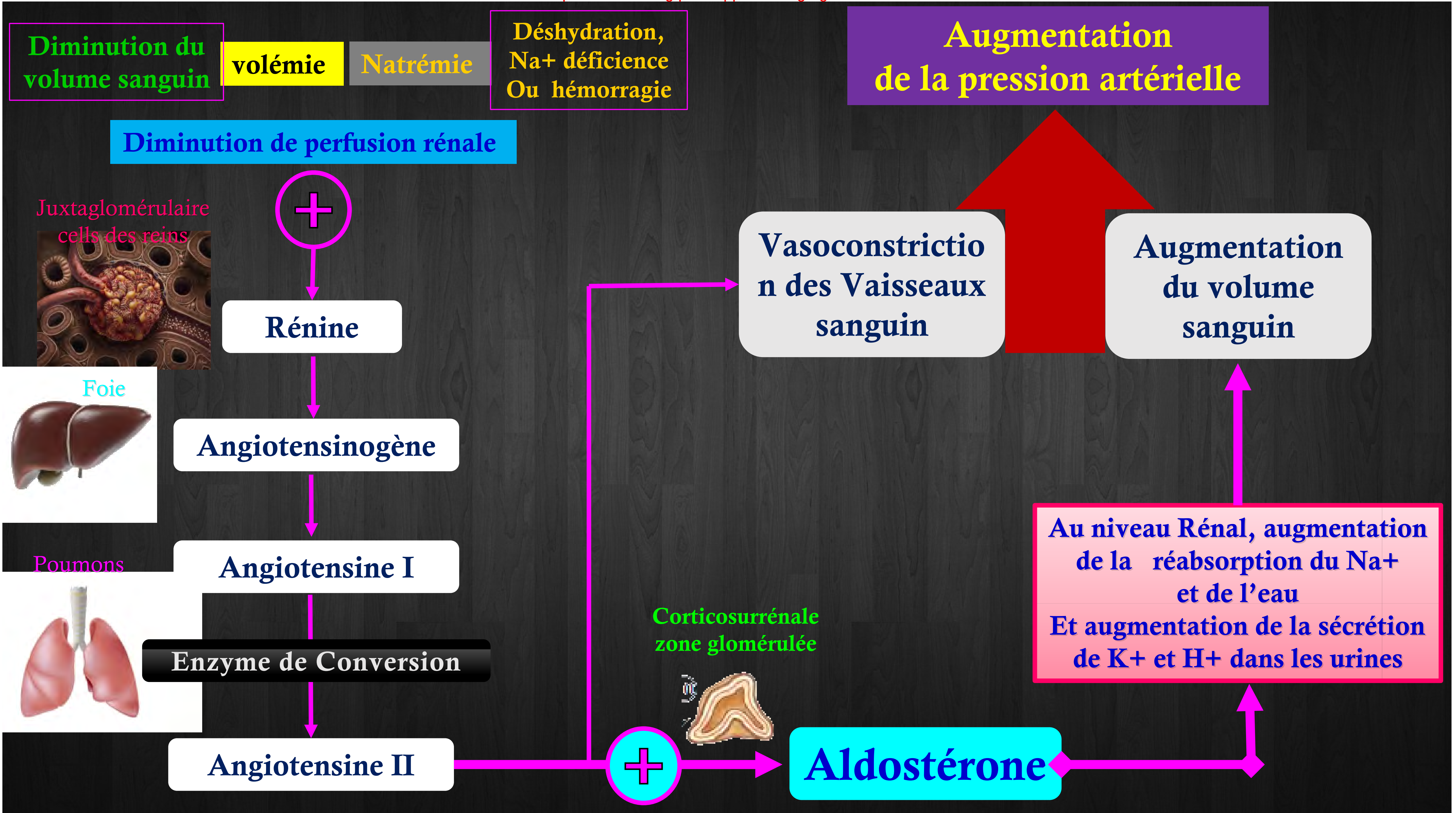
Diminution de la concentration du

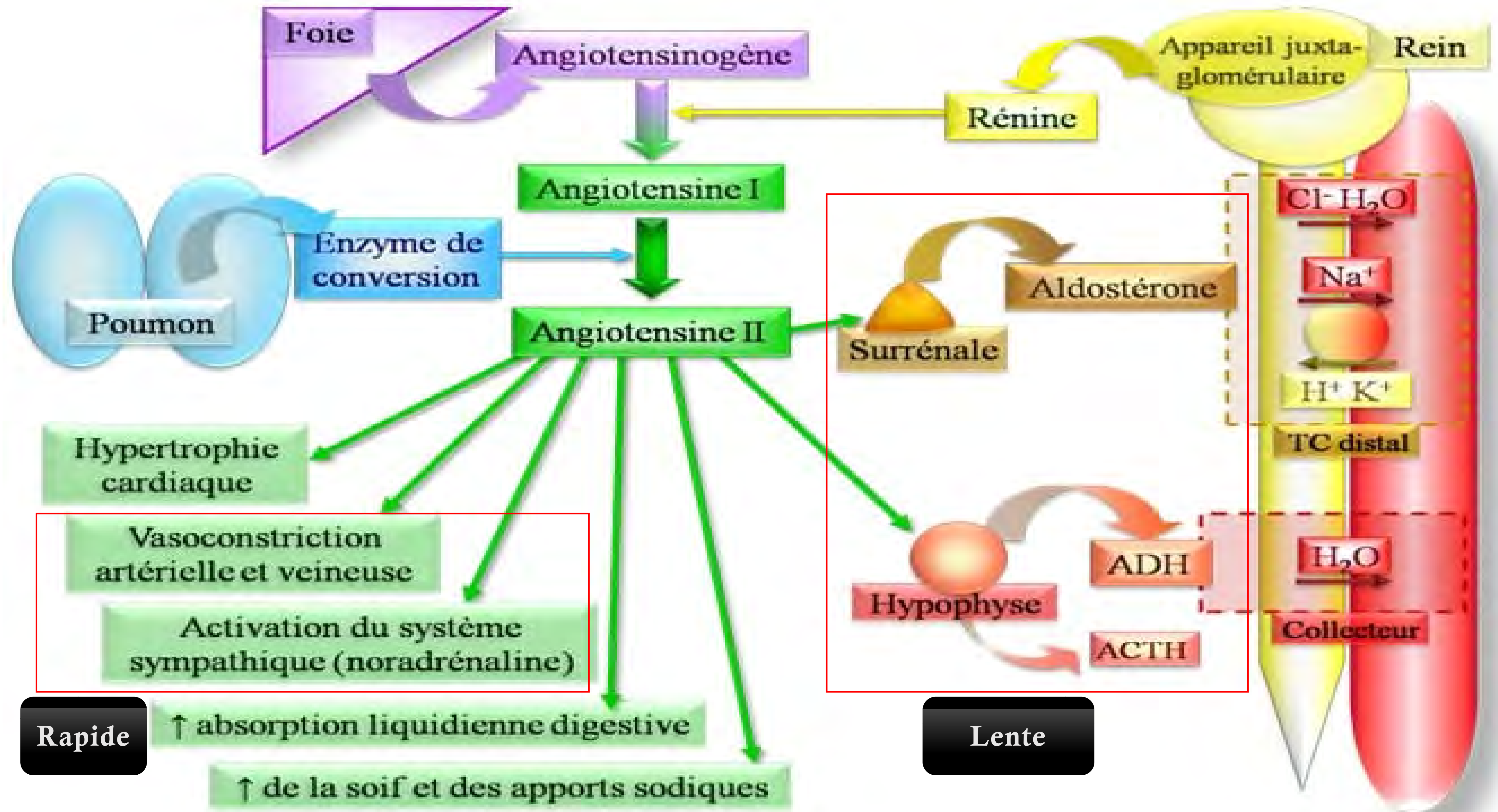
Na

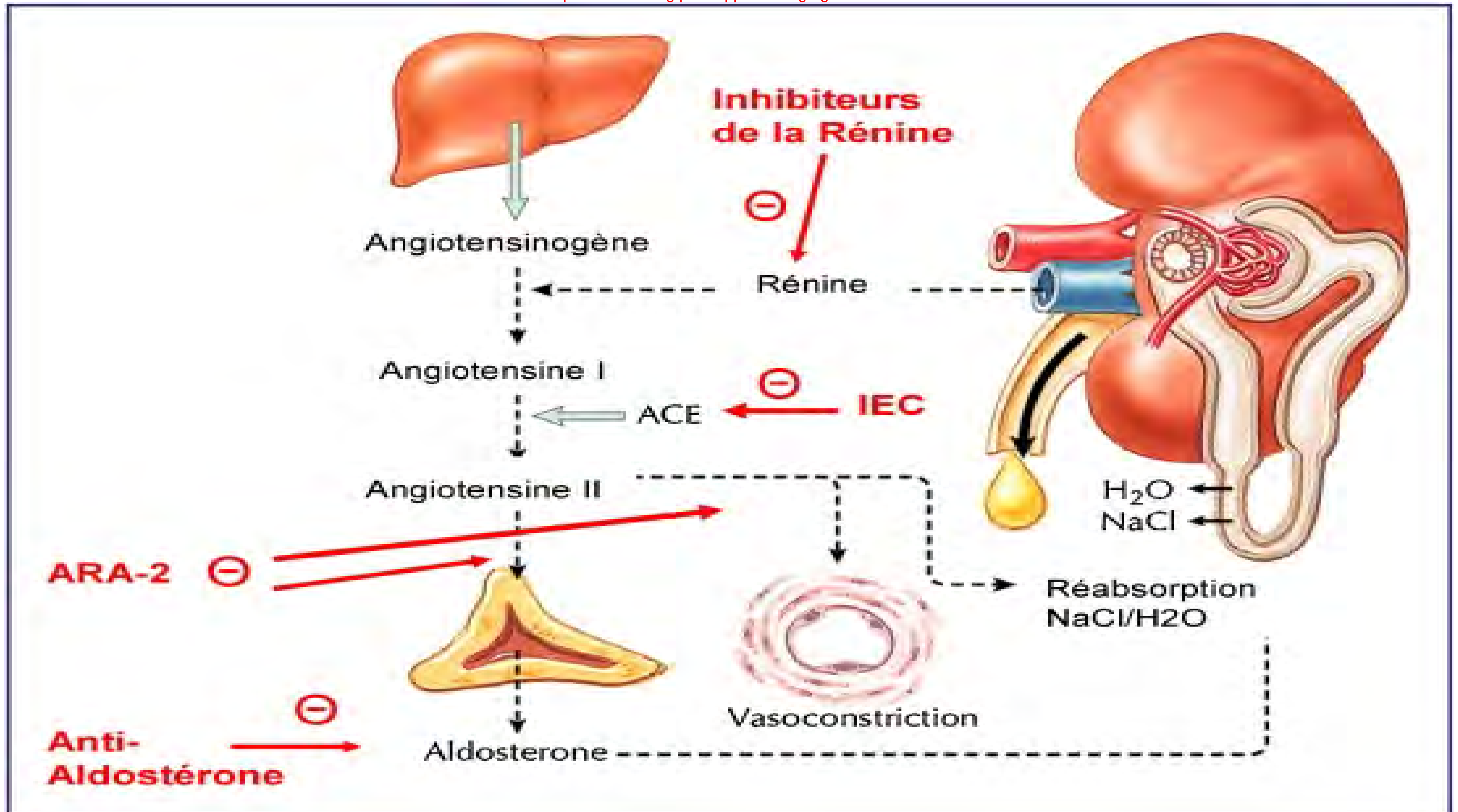


A – Corpuscule rénal
B – Tubule proximal
C – Tube contourné distal
D – Appareil juxtaglomérulaire
1. Membrane basale glomérulaire
2. Capsule de Bowman – couche pariétale
3. Capsule de Bowman – couche viscérale
3a. Pédicelles du podocyte
3b. Podocyte

4. Chambre urinaire
5a. Mésangium – Cellules intraglomerulaire
5b. Mésangium – Cellules extraglomerulaire
6. Cellules granuleuses de l'appareil juxtaglomérulaire
7. *Macula densa*
8. Myocytes lisses
9. Artériole afférente
10. Anses capillaires
11. Artériole efférente


Diminution du volume sanguin
volémie
Natrémie
Déshydration, Na+ déficience Ou hémorragie
Augmentation de la pression artérielle
Diminution de perfusion rénale
Juxtaglomérulaire cells des reins
Rénine
Foie
Angiotensinogène
Poumons
Angiotensine I
Enzyme de Conversion
Angiotensine II
Vasoconstriction des Vaisseaux sanguin
Augmentation du volume sanguin
Corticosurrénale zone glomérulée
Aldostérone
Au niveau Rénal, augmentation de la réabsorption du Na+ et de l'eau
Et augmentation de la sécrétion de K+ et H+ dans les urines


Foie
Angiotensinogène
Appareil juxta-glomérulaire
Rein
Rénine
Angiotensine I
Enzyme de conversion
Poumon
Angiotensine II
Surrénale
Aldostérone
Cl- H2O
Na+
H+ K+
TC distal
Hypertrophie cardiaque
Vasoconstriction artérielle et veineuse
Activation du système sympathique (noradrénaline)
Hypophyse
ADH
ACTH
H2O
Collecteur
Rapide
↑ absorption liquidienne digestive
↑ de la soif et des apports sodiques
Lente


Inhibiteurs de la Rénine
Angiotensinogène
Rénine
Angiotensine I
ACE
IEC
Angiotensine II
H_2O
NaCl
ARA-2
Réabsorption NaCl/H2O
Vasoconstriction
Anti-Aldostérone
Aldosterone

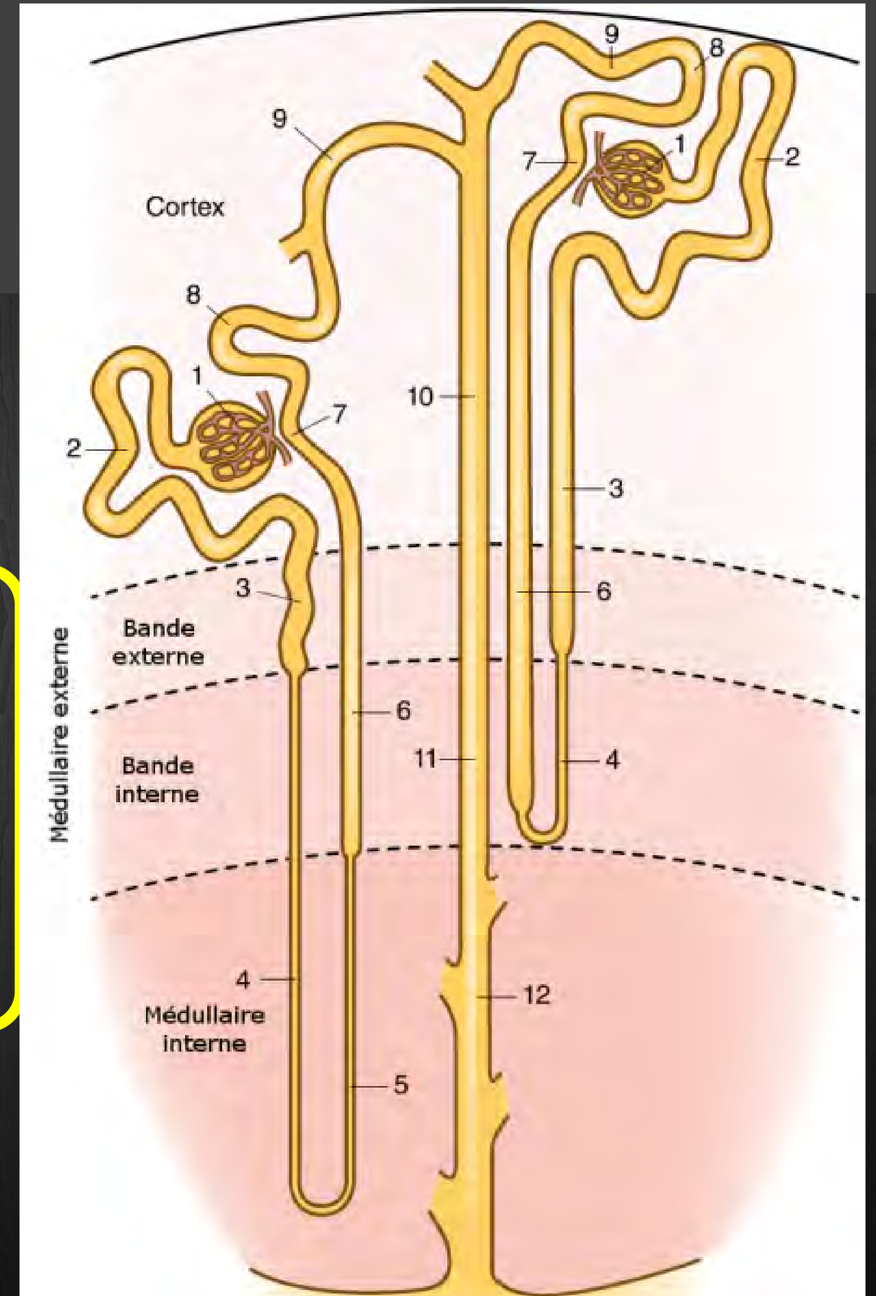
6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.1. Les Minéralocorticoïdes (Aldostérone)

6.1.3.Effets biologiques de l'aldostérone

Aldostérone

L'aldostérone a pour principale cible les cellules du tubes collecteur cortical des néphron :



6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.1. Les Minéralocorticoïdes (Aldostérone)

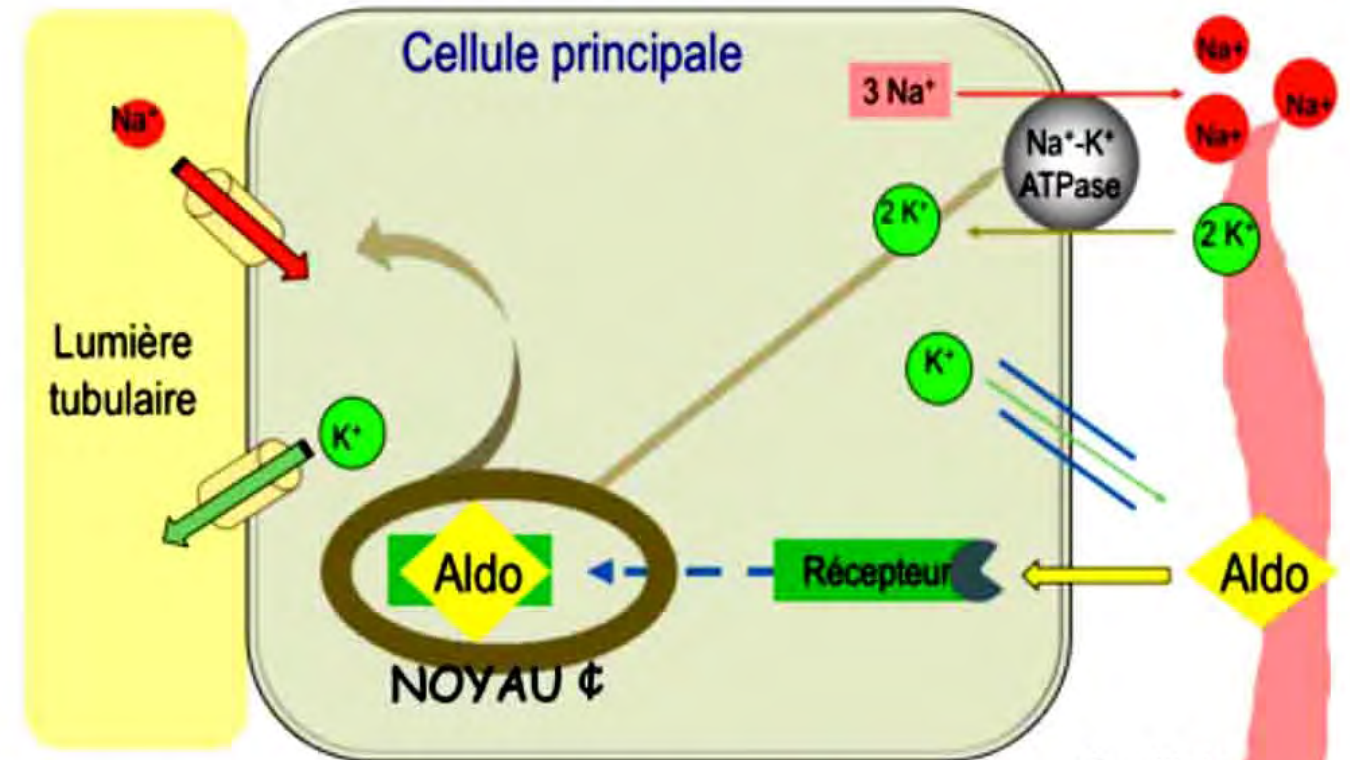
6.1.3.Effets biologiques de l'aldostérone

Aldostérone

Augmente la réabsorption du sodium:

Transcription d'une sérine /Thréonine kinase (Sgk1) qui stimule la localisation membranaire du canal Na apical

Transcription d'un Canal sodium apical



6. Régulation et action des hormones stéroïdes

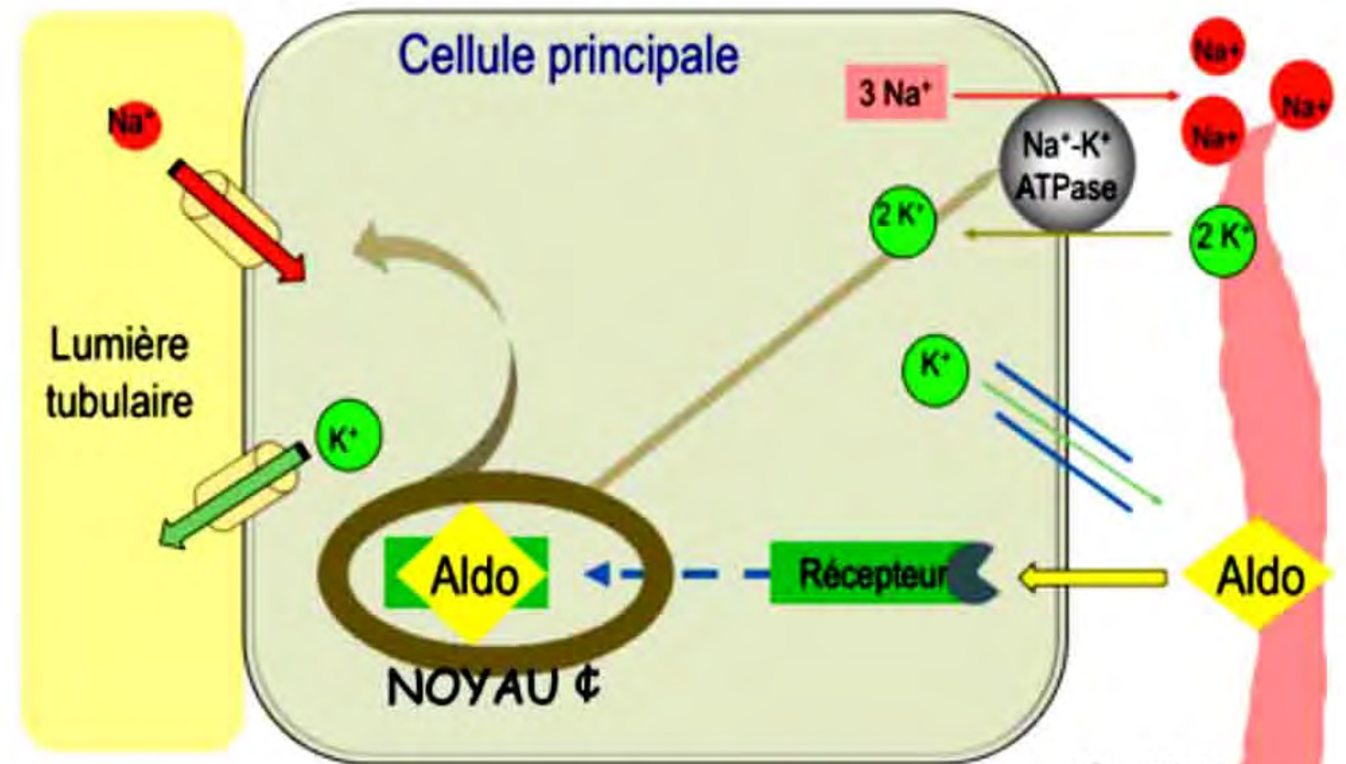
6.1. Les Minéralocorticoïdes (Aldostérone)

6.1.3.Effets biologiques de l'aldostérone

Aldostérone

Augmente la réabsorption du sodium:

Active la Transcription de la Na K ATPase baso latérale



6. Régulation et action des hormones stéroïdes

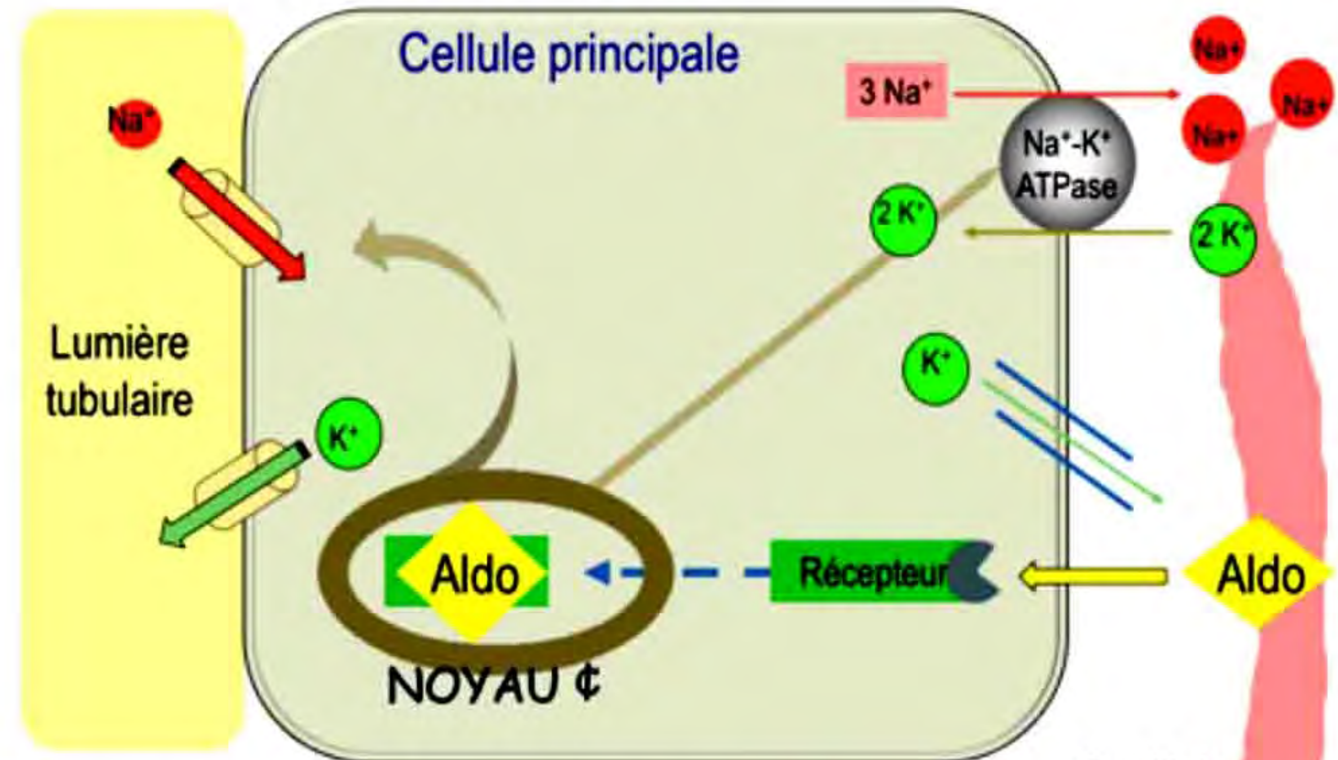
6.1. Les Minéralocorticoïdes (Aldostérone)

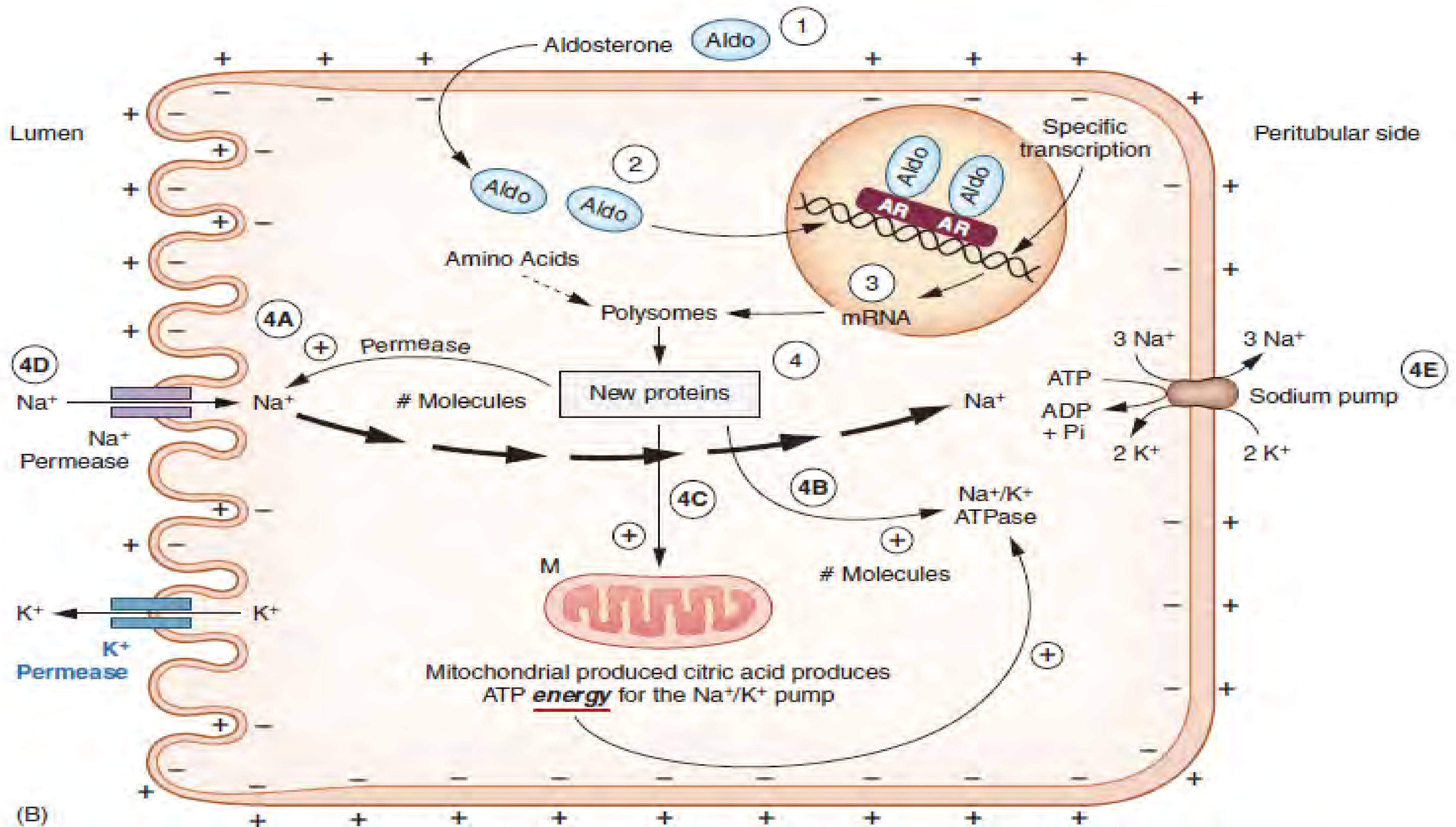
6.1.3.Effets biologiques de l'aldostérone

Aldostérone

Augmente la sécrétion urinaire de potassium :

Active la Transcription du canal potassium apical




Aldosterone
Aldo
1
Lumen
Peritubular side
2
Aldo
Aldo
Specific transcription
AR
AR
Amino Acids
3
Polysomes
mRNA
4A
Permease
4D
4
3 Na+
3 Na+
4E
New proteins
ATP
Na+
Na+
Molecules
Na+
ADP + Pi
Sodium pump
Na+ Permease
2 K+
2 K+
4C
4B
Na+/K+ ATPase
M
Molecules
K+
K+
K+ Permease
Mitochondrial produced citric acid produces ATP energy for the Na+/K+ pump
(B)

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.1. Les Minéralocorticoïdes (Aldostérone)

6.1.4.mécanisme d'action (récepteur de l'aldostérone)

Les récepteurs des minéralocorticoïdes appartient à la famille des récepteurs nucléaire (récepteur Homodimère et se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses M inéralocorticoid Responsive Elements .

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.2. Les Glucocorticoïdes

6.2.1. Rôles du cortisol

Le cortisol est l'une des hormones importantes qui régulent le métabolisme cellulaire, à la fois des glucides, des lipides et des protéines.

Il a également une action sur la croissance, sur le développement et sur la synthèse d'autres hormones.

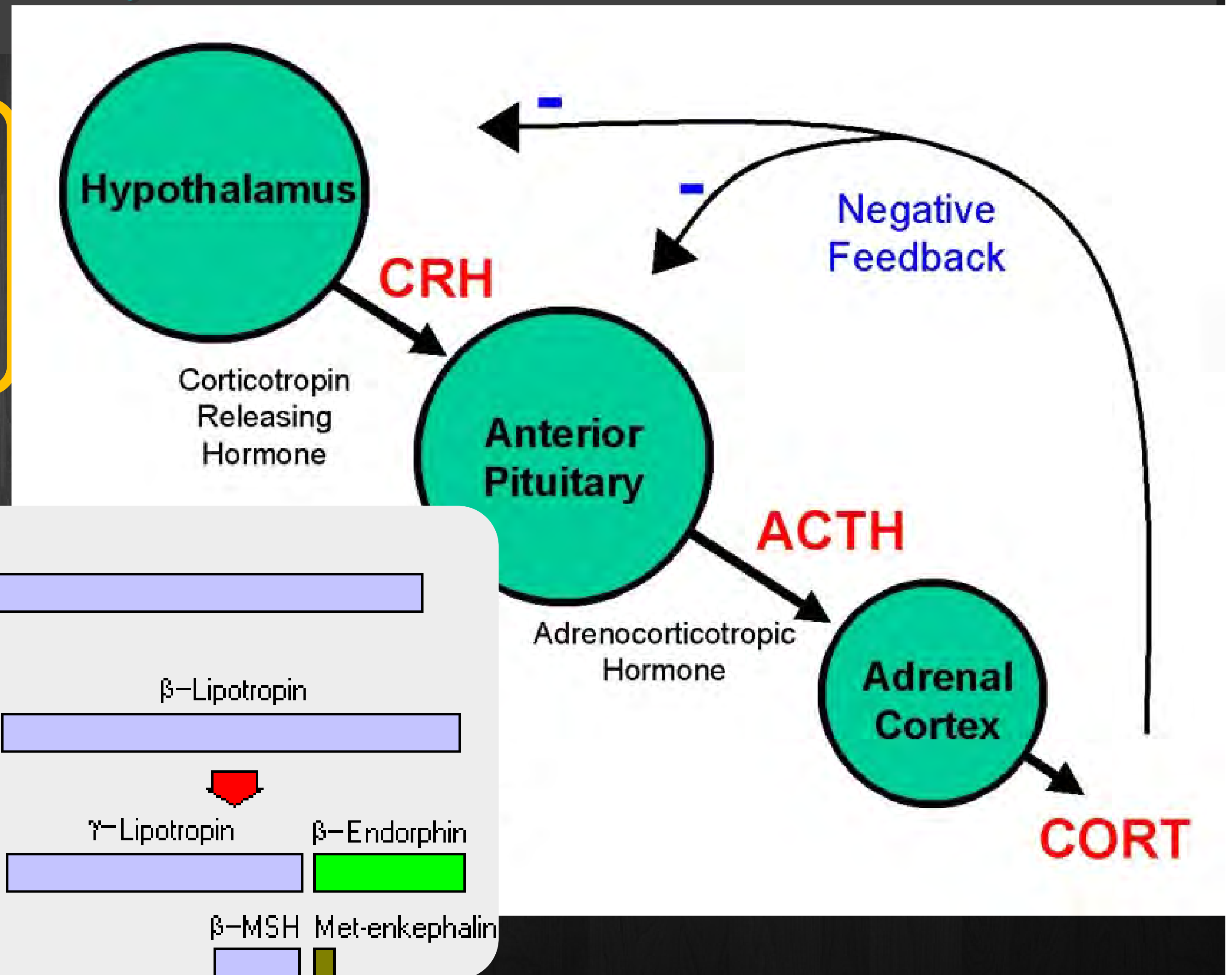
Il est anti-inflammatoire et immunosuppresseur

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.2. Les Glucocorticoïdes

6.2.2. Comment le cortisol est synthétisé

La synthèse du cortisol est sous le contrôle de l'axe hypothalamo hypophysaire



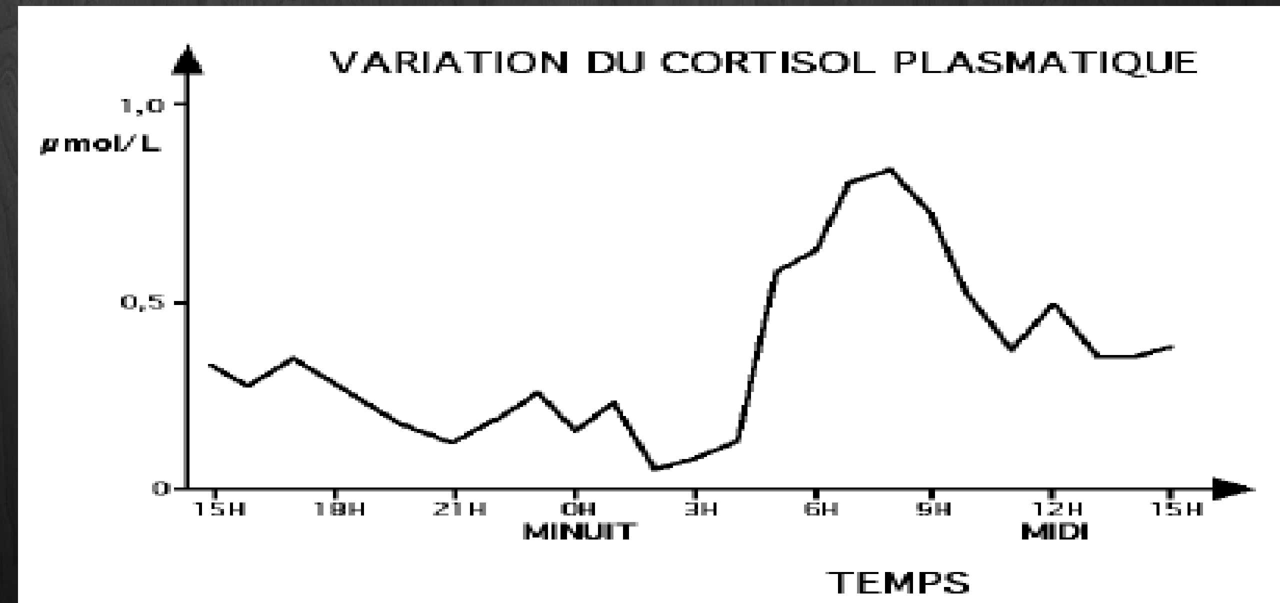
6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.2. Les Glucocorticoïdes

6.2.2. Comment le cortisol est synthétisé

Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, principalement en réprimant l'expression du gène de la CRH.

La sécrétion du cortisol suit un rythme nycthéméral : maximum 6h et 9h juste avant le réveil.



6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.2. Les Glucocorticoïdes

6.2.3. Effets biologiques du cortisol

Les actions du cortisol sur l'organisme sont multiples et variées.
Le cortisol a des effets :

Métabolique, stimulant :

- La protéolyse musculaire.
- La lipolyse adipocytaire
- La néoglucogenèse et la glycogénogenèse.

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.2. Les Glucocorticoïdes

6.2.3. Effets biologiques du cortisol

Effets sur les glucides

- ✓ Sanguin : tendance à l'hyperglycémie.
- ✓ Au niveau des tissu périphérique :
  - ❖ Baisse de l'incorporation intra cellulaire du glucose sauf au niveau du cerveau.
  - ❖ Diminution de la transformation du glucose en glucose 6 phosphate
  - ❖ Action permissive sur la glycogénolyse adrénalinique musculaire
- ✓ Au niveau du foie
  - ❖ Accroit la néoglucogenèse
  - ❖ Action permissive sur la glycogénolyse par le glucagon
  - ❖ Accroit la glycogénogénèse

Effets sur les proteines

Le cortisol a, sur le métabolisme des protéines de structure, un effet catabolique et anti-anabolique.

Mais sur certaines nucléoprotéines et protéines enzymatiques, le cortisol a un effet anabolique à l'origine de ses autres effets

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.2. Les Glucocorticoïdes

6.2.3. Effets biologiques du cortisol

Effets sur les lipides

Augmentation de la libération d'acides gras par le tissu adipeux

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.2. Les Glucocorticoïdes

6.2.3. Effets biologiques du cortisol

Hydro électrolytique

La composante minéralocorticoïdes, il entraine une rétention sodée.

A faible dose le cortisol accroit la filtration glomérulaire

A forte dose, il possède un effet aldostérone like

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.2. Les Glucocorticoïdes

6.2.3. Effets biologiques du cortisol

Effets Osseux

il stimule la résorption osseuse, entrainant une hypercalcémie.

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.2. Les Glucocorticoïdes

6.2.3. Effets biologiques du cortisol

Les actions du cortisol sur l'organisme sont multiples et variées. Le cortisol a des effets :

Anti inflammatoire , antiallergique et immunosuppresseur.

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.2. Les Glucocorticoïdes

6.2.4. mécanisme d'action (récepteur du cortisol)

Les récepteurs des Glucocorticoïdes appartient à la famille des récepteurs nucléaire (récepteur Homodimère et se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses G lucocorticoid R esponsive Elements .

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.1. Rôles

Les androgène surrénaliens, qui n'ont pas de récepteurs propres, ne sont que des précurseurs de la testostérone.

- Différenciation sexuelle et à la reproduction.
- La croissance et la maturation.

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.2. Comment la testostérone est synthétisée

Le testicule a 2 fonctions complémentaires

- ✓ Endocrine : Production de la testostérone (cellule de Leydig).
- ✓ Exocrine : Spermatogénèse (cellule de Sertoli et cellule germinale)

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.2. Comment la testostérone est synthétisée

Deux fonctions est sous la dépendance de :

Action de LH

- ✓ La LH cellule cible Leydig , elle augmente l'activité de la P450scc desmolase.

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.2. Comment la testostérone est synthétisée

Action de LH

La LH cellule cible Leydig , elle augmente l'activité de la P450scc desmolase.



La LH cellule cible Leydig , en se fixant a leur récepteurs membranaires. Elle y active l'adényl-cyclase, d'où formation d'AMPc

Facilite la synthèse de plusieurs m RNA

Accroit la glycogénolyse

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.2. Comment la testostérone est synthétisée

Action de LH

La LH cellule cible Leydig , elle augmente l'activité de la P450scc desmolase.

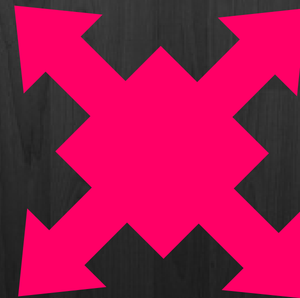


Facilite la synthèse de plusieurs m RNA

Hydroxylase et la 20 – 22 desmolase

Proteines qui favorise l'adressage du cholestérol

et du NADP



Accroit la glycogénolyse

Activation du catabolisme Glucidique et formation de :

NADPH (Pentose P)

NADH (Krebs)

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.2. Comment la testostérone est synthétisée

Deux fonctions est sous la dépendance de

- ✓ La LH cellule cible Leydig , elle augmente l'activité de la P450scc desmolase.
- ✓ La FSH cellule cible Sertoli , augmente la sécrétion de SHBP homologue (ABP) , transport de la testostérone.

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.2. Comment la testostérone est synthétisée

Synergie

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.3. Actions physiologiques des Androgènes

La testostérone est transformée de façon irréversible dans de nombreux tissus cibles en Dihydrotestostérone grâce à une α 5 réductase.

Testostérone est une pro hormone et DHT est l'hormone active. (néanmoins dans les tissus dépourvus de réductase, la testostérone agit directement comme hormone)

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.3. Actions physiologiques des Androgènes (Testostérone)

Chez l'homme

La testostérone

Au cours de la vie fœtale

Caractères internes

Il favorise le développement des canaux de **WOLFF**

La régression des canaux de **Muller** dépend d'une autre hormone (**AMH**).

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.3. Actions physiologiques des Androgènes (Testostérone)

Chez l'homme

Dihydrotestostérone

Au cours de la vie fœtale

Caractères externes

Allongement du Pénis; (clitoris chez la femme)

fermeture du sinus urogénital (vulve)

formation du scrotum et descente des testicules

Cryptorchidie : Défaut de migration des testicules de l'abdomen vers le scrotum .

Prostate

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.3. Actions physiologiques des Androgènes (Testostérone)

Chez l'homme

Pendant les trois Premiers jours de la vie

La destruction du centre hypothalamique antérieur responsable de l'activité LH cyclique chez la femme

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.3. Actions physiologiques des Androgènes (Testostérone)

Chez l'homme

A la puberté

Développement des caractères sexuels secondaire

Développement des organes génitaux externes

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.3. Actions physiologiques des Androgènes (Testostérone)

Chez l'homme

A la puberté

Responsables de la poussée de croissance pubertaire par leur action sur le cartilage de conjugaison

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.3. Actions physiologiques des Androgènes (Testostérone)

Chez l'homme

La vie adulte

Agit sur la spermatogénèse, en agissant sur la composition chimique du plasma séminal qui s'enrichit en fructose et citrate.

Dans les deux sexes

1- Développement de la libido.

2- Développement du triangle pubien inférieur et de la pilosité axillaire .

3- Action métabolique

* Action anabolique protéiques (Muscle et l'os).
* Effet sur l'érythropoïèse.
* Favorise la fibrinolyse physiologique.

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.3. Les Androgènes (Testostérone)

6.3.4. Mécanisme d'action des Androgènes (Testostérone)

Les récepteurs des androgènes appartient à la famille des récepteurs nucléaire (récepteur Homodimère et se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses A ndrogen R esponsive Elements .

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.1. Rôles

Les actions des œstrogènes :

- Différenciation sexuelle et la reproduction (femme)
- Croissance et la maturation (homme et femme)

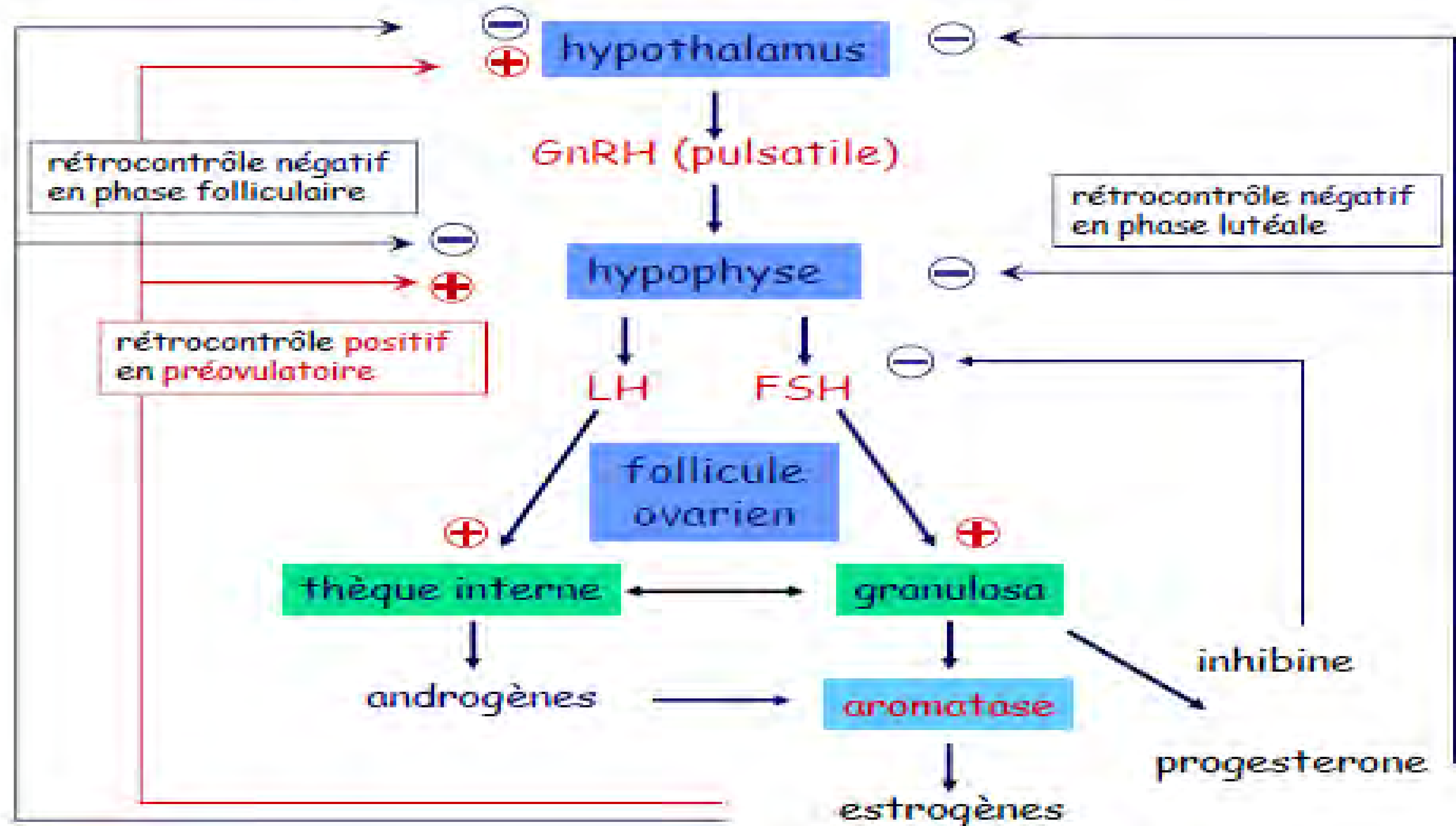
6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.2. Comment les synthétisés

La synthèse des Œstrogènes et progestérone est sous :

Hypothalamo- Hypophysaire


régulations endocrine fonctions ovariennes
hypothalamus
GnRH (pulsatile)
hypophyse
rétrocontrôle négatif
en phase folliculaire
rétrocontrôle négatif
en phase lutéale
rétrocontrôle positif
en préovulatoire
LH
FSH
follicule
ovarien
thèque interne
granulosa
androgènes
aromatase
inhibine
progesterone
estrogènes

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.2. Comment les synthétisés

Actions de la LH

- transport du cholestérol vers la mitochondrie (effet rapide)
- récepteurs-LDL (membrane Cellules de la thèque interne) et internalisation
- stimule l'expression et l'activité des enzymes de la stéroidogenèse (CYP450 scc, CYP450 C17α) (effets lents)

Actions de la FSH

- stimule l'expression et l'activité de la CYP450 aromatase au niveau de la granulosa

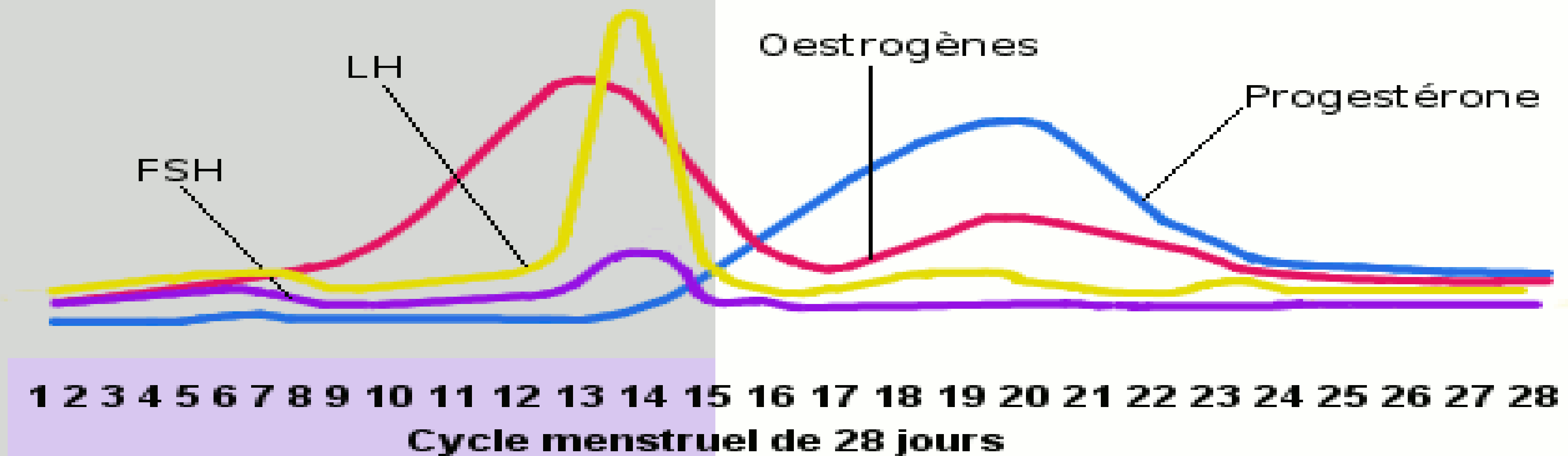
6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.2. Comment les synthétisés

Cycle menstruel

Durée moyenne de 28 jrs



6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.2. Comment les synthétisés

Cycle menstruel

1. La synthèse de E2 se distribue entre thèque interne et granulosa.
2. La LH active la P450 scc tandis que la FSH active l'aromatase.
3. La concentration des récepteur de la LH (LHR) et de la FSH (FSHR) varie au cour du cycle.

   + Phase folliculaire : LHR theq interne et FSHR granulosa

   +Phase lutéinique: LHR est prépondérant dans la granulosa
4. l'œstradiol exerce un feed back négatif a faible et moyen dose sur GnRh et la FSH et un feed back positif a fort taux.

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.2. Comment les synthétisés

Cycle menstruel

Phase folliculaire

Première moitié de cette phase,

- **E 2 bas donc Feed Back Négatif, hypersécrétion de GnRH, FSH, LH (la thèque interne et granulosa)**
- **Augmentation de la synthèse de l'œstradiol et augmentation du FSHR granulosa**

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.2. Comment les synthétisés

Cycle menstruel

Phase folliculaire

Seconde moitié de cette phase,

Augmentation de la synthèse de l'œstradiol et augmentation du FSHR granulosa (plus sensible).

Le pic d'œstrogène, Feed Back Positif sur GnRH et FSH et LH

Ovulation

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.2. Comment les synthétisés

Cycle menstruel

Le pic d'œstrogène, Feed Back Positif sur GnRH et FSH et LH

Phase lutéale

Lutéinisation

Transformation du follicule rompu en corps jaune

Diminution de LHR dans la thèque interne

Augmentation dans le corps jaune

Diminution des FSHR dans le corps jaune.

d'œstrogène

Synthèse de la progestérone

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.2. Comment les synthétisés

Cycle menstruel

Phase lutéale

Le pic de progestérone; par Feed Back Négatif, diminution de la GnRh et de la LH

Effondrement de la œstrogène et progestérone

Apoptose des cellules de l'endomètre

Elimination par menstruation

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.3. Actions Physiologiques

Les Œstrogènes

Effets sur la différenciation sexuelle pendant l'embryogenèse

- ✓ La différenciation des gonades primitives en ovaires

Effets gamétotropes

- ✓ Rôle dans la maturation du follicule et l'ovulation
- ✓ Effets prolifératеur sur l'endomètre (phase folliculaire du cycle)

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.3. Actions Physiologiques

Les Œstrogènes

Effets féminisants

- ✓ Développement et maintien des caractères sexuels féminins primaires et secondaires
- ✓ Stimulation de la croissance de l'utérus, du vagin et des glandes accessoires
- ✓ Croissance des glandes mammaires à la puberté (canaux galactophores)
- ✓ Modifications bassin, peau et phanères

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.3. Actions Physiologiques

Les Œstrogènes

Effets métaboliques

- ✓ Augmentation de la croissance staturale suivie de la fusion des cartilages de conjugaison
- ✓ inhibition des effets de la PTH => diminution de la résorption osseuse
- ✓ augmentation de la masse de tissu adipeux
- ✓ foie: synthèse de protéines exportées = CBG, TBG, Angiotensinogène, rénine, facteurs de coagulation, lipoprotéines
- ✓ augmentation des VLDL et triglycérides circulants
- ✓ augmentation du rapport HDL/LDL cholestérol (effet antiathérogène)

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.3. Actions Physiologiques

Progestérone

- ✓ Augmentation de la température basale de 0.5 °C
- ✓ Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire = rétrocontrôle négatif
- ✓ Modification de la glaire cervicale (visqueuse imperméable aux spermatozoïdes)
- ✓ Préparation de l'endomètre à l'implantation embryonnaire (phase sécrétoire)
- ✓ maintien de l'endomètre après l'implantation (prévient les menstruations)
- ✓ diminution de la contractilité utérine pendant la grossesse
- ✓ stimulation de la prolifération des acini des glandes mammaires
- ✓ diminution du HDL cholestérol et des VLDL

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.4. Mécanisme d'action

Les récepteurs des Œstrogènes appartient à la famille des récepteurs nucléaire (récepteur Homodimère et se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses Estrogene R esponsive Elements .

6. Régulation et action des hormones stéroïdes

6.4. Les Œstrogènes et la progestérone

6.4.4. Mécanisme d'action

Les récepteurs des progestérone appartient à la famille des récepteurs nucléaire (récepteur Homodimère et se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses Progesteron R esponsive Elements .

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.1. La corticosurrénale

7.1.1. Synthèse des glucocorticoïdes

Cortisol

Cortisol sanguin

Le dosage est réalisé par immunoanalyse, et les résultats sont exprimés en nmol/l ou en ng/ml.

Précaution : pas de corticothérapie en cours, ni dans les 2 mois précédents

Valeurs usuelles : variation nycthémérale :
– à 8 h à jeun : 250 à 650 nmol/l.
– entre 16 h et 20 h le soir : valeur au moins diminuée de 50 % chez le même patient par rapport au matin à jeun : 54 à 250 nmol/l.

Cortisol Urinaire

Valeurs usuelles :
– femme : 27 à 135 nmol/24 heures
– homme : 54 à 135 nmol/24 heures

Le CLU est un indicateur très sensible d'un syndrome de Cushing, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 98 %.

Il est légèrement augmenté chez moins de 5 % des sujets obèses

Cortisol libre salivaire

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.1. La corticosurrénale

7.1.1. Synthèse des glucocorticoïdes

Tests dynamiques

Tests de freinage et tests de stimulation du cortisol.

1) Tests de freinage

La dexaméthasone (Dectancyl®), puissant glucocorticoïde de synthèse, assure un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus, sans interférer avec le dosage du cortisol : il provoque une forte diminution de l'ACTH et une forte diminution du cortisol.

Préparation du patient : sujet à jeun depuis 12 heures.

Trois types de tests de freination suivant la quantité de Dectancyl administrée :

minute, standard, fort.

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.1. La corticosurrénale

7.1.1. Synthèse des glucocorticoïdes

Tests dynamiques

Tests de freinage et tests de stimulation du cortisol.

1) Tests de freinage

Test de freinage minute

Dectancyl® 1 mg per os à minuit, et dosage du cortisol sanguin à 8 h.

Normal si < 30 ng/ml.

Utilisé en ville en dépistage, mais absence de freination si : obésité, stress, alcoolisme, dépression, prise d'oestroprogestatifs, etc.

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.1. La corticosurrénale

7.1.1. Synthèse des glucocorticoïdes

Tests dynamiques

Tests de freinage et tests de stimulation du cortisol.

1) Tests de freinage

Test de freinage standard (ou test de Liddle faible)

Dectancyl® 0,5 mg per os toutes les 6 heures pendant 48 heures, et doser le cortisol sanguin ou le CLU à J0, et entre J2 et J3.

Normal si : cortisolémie < 30ng/ml
CLU < 10 µg/24 heures.
Utilisé à l'hôpital, peu de faux positifs.

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.1. La corticosurrénale

7.1.1. Synthèse des glucocorticoïdes

Tests dynamiques

Tests de freinage et tests de stimulation du cortisol.

1) Tests de freinage

Test de freinage fort (ou test de Liddle fort)

Dectancyl® 2 mg per os toutes les 6 heures pendant 48 heures (soit une dose totale de 16 mg), et doser le cortisol sanguin et le cortisol urinaire à J0 et J2.

Une diminution de la cortisolémie < 5 nmol/l (soit indétectable) et du cortisol urinaire < 10 µg/24 heures est en faveur d'une origine hypophysaire de la sécrétion d'ACTH (et en défaveur d'une sécrétion ectopique : en général pas de freinage).

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.1. La corticosurrénale

7.1.1. Synthèse des glucocorticoïdes

Tests dynamiques

Tests de freinage et tests de stimulation du cortisol.

2) Tests de Stimulation

Utilisation du Synacthène®, analogue synthétique de l'ACTH : provoque une forte augmentation du cortisol.

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.1. La corticosurrénale

7.1.1. Synthèse des glucocorticoïdes

Tests dynamiques

Tests de freinage et tests de stimulation du cortisol.

2) Tests de Stimulation

Test au Synacthène® immédiat

Préparation du patient : sujet à jeun depuis 12 heures, au repos pendant l'épreuve.

Prélèvement à T0 : dosage du cortisol sanguin.
Protocole : 0,250 mg de Synacthène® IM ou IV, et doser le cortisol sanguin à T 30 mn et T 60 mn.

Seuil pour définir une absence d'insuffisance surrénalienne : cortisolémie > 550-600 nmol/L à T 30 mn et/ou T 60 mn.

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.1. La corticosurrénale

7.1.1. Synthèse des glucocorticoïdes

Tests dynamiques

Tests de freinage et tests de stimulation du cortisol.

2) Tests de Stimulation

Test au Synacthène retard®

Préparation du patient : identique au précédent.
Prélèvement à T0 : dosage du cortisol sanguin.

Injection de 1 mg de Synacthène retard® IM, et dosage du cortisol sanguin à T 1 h et jusqu'à T 24 h (plusieurs variantes : soit de 1 h à 5 h toutes les heures, soit de 1 h à 24 h à raison de 4 à 5 prélèvements) :

Le cortisol doit être multiplié par 2 dès la première heure, continuer à augmenter ensuite.

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.1. La corticosurrénale

7.1.1. Synthèse des glucocorticoïdes

Tests dynamiques

Tests pour vérifier l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypohysaire

Test à la CRH ou AVP

Patient à jeun et au repos.
Prélèvement sanguin à T-15 et T0 : dosage ACTH et cortisol.
Puis, injection IV de 1 µg/kg de CRH à 8 h, ou de 100 µg de CRH à 20 h.
Dosage de l'ACTH et du cortisol à T 15 mn, T 30 mn, T 60 mn, T 90 mn, et T 120 mn.

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.1. La corticosurrénale

7.1.1. Synthèse des glucocorticoïdes

Tests dynamiques

Tests pour vérifier l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypohysaire

Réponse normale : augmentation de l'ACTH de plus de 50 % et du cortisol de plus de 20 %.

Il n'y a pas d'augmentation en présence d'une sécrétion ectopique d'ACTH. Il n'y a pas d'augmentation de l'ACTH non plus en cas de lésion d'un ou plusieurs territoires fonctionnels de l'hypophyse.

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.1. La corticosurrénale

7.1.2. Synthèse des minéralocorticoïdes

Urinaires :

Aldostérone : 20-40 nmol/24 h

Tétrahydroaldostérone : 80-120 nmol/24h

Plasmatiques :

- ✓ Aldostérone
  - — Mesure le matin à jeun (cycle circadien)
  - — Décubitus dorsal strict depuis au moins une heure.
  - — Debout : multiplication par trois des valeurs couché.
- ✓ Rénine plasmatique (RP)

La mesure simultanée de la RP est indispensable. En effet, la rénine est secrétée en fonction de la pression du sang de l'artère afférente du glomérule et de sa teneur en sodium.

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.2. La corticosurrénale et Gonades

7.2.1. Synthèse des Androgènes Surrénalienne

Urinaires :

La mesure des 17 Cétostéroïdes urinaires (17 CS) permet, avant la puberté et chez la femme, d'apprécier l'élimination des métabolites des différents androgènes surrénaux.
Chez l'homme pubère, l'élimination des androgènes testiculaires s'y surajoute sans qu'on puisse faire la distinction.

Plasmatiques :

Dosages directs de :

— Déhydroépiandrostérone (DHA) et sulfate de DHA
— Δ4-Androstenedione
— 17 OH progestérone (précurseur)

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.2. La corticosurrénale et Gonades

7.2.1. Synthèse des Androgènes Surrénalienne

Testostérone

ne constitue pas un marqueur surrénalien.

Origine de la testostérone circulante (en %)

Chez l'homme		
Sécrétion testiculaire	Sécrétion surrénalienne	Conversion Périphérique
95	-	5 (Δ4A)*
Chez la femme en période de vie génitale		
Sécrétion ovarienne	Sécrétion surrénalienne	Conversion Périphérique
25	20	50-60 (Δ4A)*

**précurseur*

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.2. La corticosurrénale et Gonades

7.2.1. Synthèse des Androgènes Surrénalienne

Etat dans le plasma

Fraction non liée (%)	Fraction liée (%)		
	SBP	CBG	Albumine
Chez l'homme adulte			
2,23	44,30	3,56	49,90
Chez la femme au cours de la vie génitale			
1,36	66,00	2,26	30,40
Chez la femme au cours du troisième trimestre de grossesse			
0,23	50,70	< 0,20	46,30

7. Explorations Biochimiques de la stéroidogenèse

7.3. Les Gonades

7.3.1. Synthèse des Œstrogène et progestérone

Plasmatique :

Le dosage de l'œstradiol et progestérone

Evaluation de la fonction gonadotrope

Chez la femme (Cycle Menstruel)

7. Pathologies

7.1. Insuffisances surrénaliennes

Il s'agit d'affections relativement rares , dues au déficit total ou partiel des secrétions corticosurrénaliennes.

Selon le degré du déficit et la rapidité d'installation du trouble, on distingue :

- ❖ Les insuffisances surrénales lentes , responsables de manifestations chroniques,
- ❖ les insuffisances surrénales aiguës qui peuvent être mortelles en l'absence de diagnostic et de traitement précoces.

7. Pathologies

7.1. Insuffisances surrénaliennes

Selon le niveau du trouble, surrénalien ou hypophysaire, on distingue :

— L'IS d'origine surrénale : insuffisance surrénale

— L'IS d'origine hypothalamo-hypophysaire : insuffisance corticotrope

7. Pathologies

7.1. Insuffisances surrénaliennes

Insuffisance surrénale

1. Insuffisance surrénale lente (maladie d'Addison)

Les troubles cliniques et biologiques sont la conséquence du défaut des secrétions corticosurrénaliennes :

L'insuffisance en aldostérone

L'insuffisance en cortisol

L'insuffisance en androgènes

L'élévation de l'ACTH

7. Pathologies

7.1. Insuffisances surrénaliennes

Insuffisance surrénale

1. Insuffisance surrénale lente (maladie d'Addison)

Étiologies :

- ✓ Tuberculose bilatérale des surrénales
- ✓ Insuffisance surrénale auto-immune
- ✓ Métastases surrénaliennes bilatérales (poumons surtout)
- ✓ Blocs enzymatiques
- ✓ Infiltration des surrénales par amylose

La mélanodermie

L'asthénie

L'hypotension artérielle

L'amaigrissement

7. Pathologies

7.1. Insuffisances surrénaliennes

Insuffisance surrénale lente (maladie d'Addison)

- ✓ Une perte sodée urinaire avec tendance à la déshydratation extracellulaire et à l'hyperhydratation intracellulaire par transfert de l'eau vers le secteur intracellulaire, une hyperkaliémie
- ✓ Asthénie et de la tendance hypoglycémique
- ✓ La mélanodermie.

7. Pathologies

7.1. Insuffisances surrénaliennes

✓ Exploration hormonale

1. Dosages statiques

— Effondrement du cortisol plasmatique dosé à 8 heures
— Effondrement de l'aldostéronémie alors que la rénine est élevée
— Augmentation de l'ACTH plasmatique. Cette augmentation de l'ACTH alors que le cortisol est bas signe l'origine surrénale de l'insuffisance surrénale.

2. Tests dynamiques

— Test au Synacthène* immédiat : absence d'élévation du cortisol sous stimulation par 0,25 mg de synacthène IV ou IM (dosages à T0, T1/2h, T1h)
— Test au Synacthène retard* : pas d'élévation des composés urinaires (peu utilisé)

7. Pathologies

7.1. Insuffisances surrénaliennes

Insuffisance surrénale

2. Insuffisance surrénale Aigue

Parfois révélatrice, c'est un accident grave et une urgence thérapeutique.

Accident évolutif d'une insuffisance surrénale chronique

Hémorragie des surrénales

Bloc enzymatique complet

Au cours d'infections graves, par nécrose sans hémorragie

7. Pathologies

7.1. Insuffisances surrénaliennes

Insuffisance surrénale

3. Insuffisance corticotrope

D'origine hypophysaire ou hypothalamique, elle est due à la carence en ACTH et ne comporte pas de déficit minéralocorticoïde, l'aldostérone restant stimulée par la rénine.

Il n'y a donc pas de risque d'insuffisance surrénale aigue.

7. Pathologies

7.1. Insuffisances surrénaliennes

Insuffisance surrénale

3. Insuffisance corticotrope

Toutes les causes d'insuffisance ante hypophysaire

Des insuffisances corticotropes isolées

L'insuffisance corticotrope due à une corticothérapie au long cours

7. Pathologies

7.1. Insuffisances surrénaliennes

Insuffisance surrénale

3. Insuffisance corticotrope

Il existe conjointement une diminution du cortisol à 8 h et un ACTH plasmatique normal ou diminué.

Les surrénales ne répondent généralement pas au test au Synacthène ordinaire, car elles ont été longtemps mises au repos.

7. Pathologies

7.2. La synthèse des Glucocorticoïdes

Hypersécrétion de glucocorticoïdes
Hypercortisisme

Il s'agit d'une hypersécrétion chronique, qui est dépendante ou non de l'ACTH.

7. Pathologies

7.2. La synthèse des Glucocorticoïdes

Hypersécrétion de glucocorticoïdes
Hypercortisisme

Hypersécrétion ACTH-dépendante

Production excessive de glucocorticoïdes due à une stimulation exagérée par l'ACTH :

- ✓ Maladie de Cushing : adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH (70 % des cas) ;

- ✓ sécrétion paranéoplasique de substances « ACTH like » par des tumeurs neuroendocrines ectopiques (bronches, intestin grêle, …)

7. Pathologies

7.2. La synthèse des Glucocorticoïdes

Hypersécrétion de glucocorticoïdes
Hypercortisisme

Hypersécrétion ACTH-indépendante

Sécrétion autonome de cortisol par les surrénales entraînant le freinage de l'ACTH : tumeur bénigne (adénome surrénalien, 12 % des cas) ou maligne (corticosurrénalome malin, 8 % des cas).

Les traitements au long cours par corticoïdes de synthèse peuvent entraîner un véritable syndrome de Cushing, lié aux fortes doses de corticoïdes et à la durée d'exposition

7. Pathologies

7.2. La synthèse des Glucocorticoïdes

Hypersécrétion de glucocorticoïdes
Hypercortisisme

- Signe Biologique

✓ Polyglobulie (le cortisol stimule l'érythropoïèse), polynucléose neutrophile (par démargination des leucocytes)

✓ Hyperglycémie (le cortisol stimule la néoglucogénèse et induit une insulinorésistance post récepteur), ou seulement intolérance au glucose.

7. Pathologies

7.2. La synthèse des Glucocorticoïdes

Hypersécrétion de glucocorticoïdes
Hypercortisisme

- ✓ Hyperlipidémie par augmentation de la synthèse hépatique des VLDL, LDL, HDL, triglycérides

- ✓ Hypokaliémie, généralement modérée : l'action minéralocorticoïde du cortisol se manifeste surtout quand sa production est énorme, c'est à dire dans les cancers surrénaux et les syndromes paranéoplasiques.

- ✓ Insuffisances gonadotrope et thyréotrope par freinage hypothalamique

7. Pathologies

7.2. La synthèse des Glucocorticoïdes

Hypersécrétion de glucocorticoïdes

Hypercortisisme

Diagnostic positif du syndrome de Cushing

Il repose sur la biologie. Etant donné la gravité de la maladie, la lourdeur des examens à visée étiologique, il doit être certain avant de passer à l'étape suivante.

- ✓ Le cortisol plasmatique dosé à 8h est sans valeur : il peut être normal au cours des syndromes de Cushing ou au contraire élevé chez un sujet normal du simple fait du stress du prélèvement.

7. Pathologies

7.2. La synthèse des Glucocorticoïdes

Hypersécrétion de glucocorticoïdes
Hypercortisisme

Diagnostic positif du syndrome de Cushing

D'autres examens sont nécessaires :

- ✓ Cycle du cortisol (prélèvements toutes les 4 heures), montrant une perte de la variation circadienne normale, avec un cortisol vespéral et nocturne de chiffre égal, voire supérieur à celui de 8h
- ✓ Cortisol libre urinaire des 24h (FLU) : élevé (traduit la production quotidienne)

7. Pathologies

7.2. La synthèse des Glucocorticoïdes

Hypersécrétion de glucocorticoïdes
Hypercortisisme

Diagnostic positif du syndrome de Cushing

- ✓ Absence de freinage du cortisol plasmatique au freinage « minute » (1mg de dexaméthasone à minuit : test de débrouillage).
- ✓ Absence de freinage du cortisol plasmatique au freinage « faible » (2mg de dexaméthasone par jour pendant deux jours). Ce test est indispensable pour être certain du diagnostic.

7. Pathologies

7.2. La synthèse des Glucocorticoïdes

Hypersécrétion de glucocorticoïdes
Hypercortisisme

Diagnostic Différentiel

- ✓ Obésité
- ✓ Dépressions endogènes
- ✓ Alcoolisme chronique
- ✓ Prise de corticoïdes de synthèse

7. Pathologies

7.3. La synthèse des Minéralocorticoïdes

Hypersécrétion des Minéralocorticoïdes
Hyperaldostéronisme

Hyperaldostéronisme primaire

Les hyperaldostéronismes primaires sont responsables d'au moins 1 à 2 % des hypertensions artérielles, en fait probablement plus, et doivent être évoqués devant toute hypertension artérielle

Accompagnée d'une hypokaliémie voire d'une kaliémie dans les valeurs basses de la normale surtout en cas d'HTA difficilement contrôlable : la valeur seuil de 4 (ou 3,9) mmol/L a été proposée.

7. Pathologies

7.3. La synthèse des Minéralocorticoïdes

Hypersécrétion des Minéralocorticoïdes
Hyperaldostéronisme

Hyperaldostéronisme primaire

Etiologies

- ✓ Adénome surrénal de Conn : Adénome unilatéral secrétant de l'aldostérone, exceptionnellement carcinome.
- ✓ Hyperaldostéronisme idiopathique (ou par hyperplasie bilatérale)

7. Pathologies

7.3. La synthèse des Minéralocorticoïdes

Hypersécrétion des Minéralocorticoïdes
Hyperaldostéronisme

Syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes

Le tableau ressemble à celui d'un hyperaldostéronisme, avec HTA et hypokaliémie, mais la rénine et l'aldostérone sont basses.

Ce syndrome est dû à un défaut d'action de la 11β HSD, permettant au niveau du rein, la transformation du cortisol en cortisone : le cortisol accumulé stimule de manière anormale le récepteur de l'aldostérone

7. Pathologies

7.3. La synthèse des Minéralocorticoïdes

Hypersécrétion des Minéralocorticoïdes
Hyperaldostéronisme

Syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes

Anomalie congénitale de l'enzyme
Intoxication à la glycérrhizine (réglisse)
Syndrome de Cushing

7. Pathologies

7.3. La synthèse des Minéralocorticoïdes

Hypersécrétion des Minéralocorticoïdes
Hyperaldostéronisme

Hyperaldostéronisme secondaire

De loin la cause la plus fréquente d'hyperaldostéronisme. Dans ce cas, l'aldostérone et la rénine sont élevées.

Les causes en sont nombreuses :

- ✓ Hyperproduction primitive de rénine : HTA +++

7. Pathologies

7.3. La synthèse des Minéralocorticoïdes

Hypersécrétion des Minéralocorticoïdes
Hyperaldostéronisme

— Rénine basse + aldostérone élevée : hyperaldostéronisme primaire

— Rénine élevée + aldostérone élevée : hyperaldostéronisme secondaire

— Rénine élevée + aldostérone basse : hypoaldostéronisme primaire (insuffisance surrénale)

— Rénine basse + aldostérone basse : hypoaldostéronisme secondaire (rare)

7. Pathologies

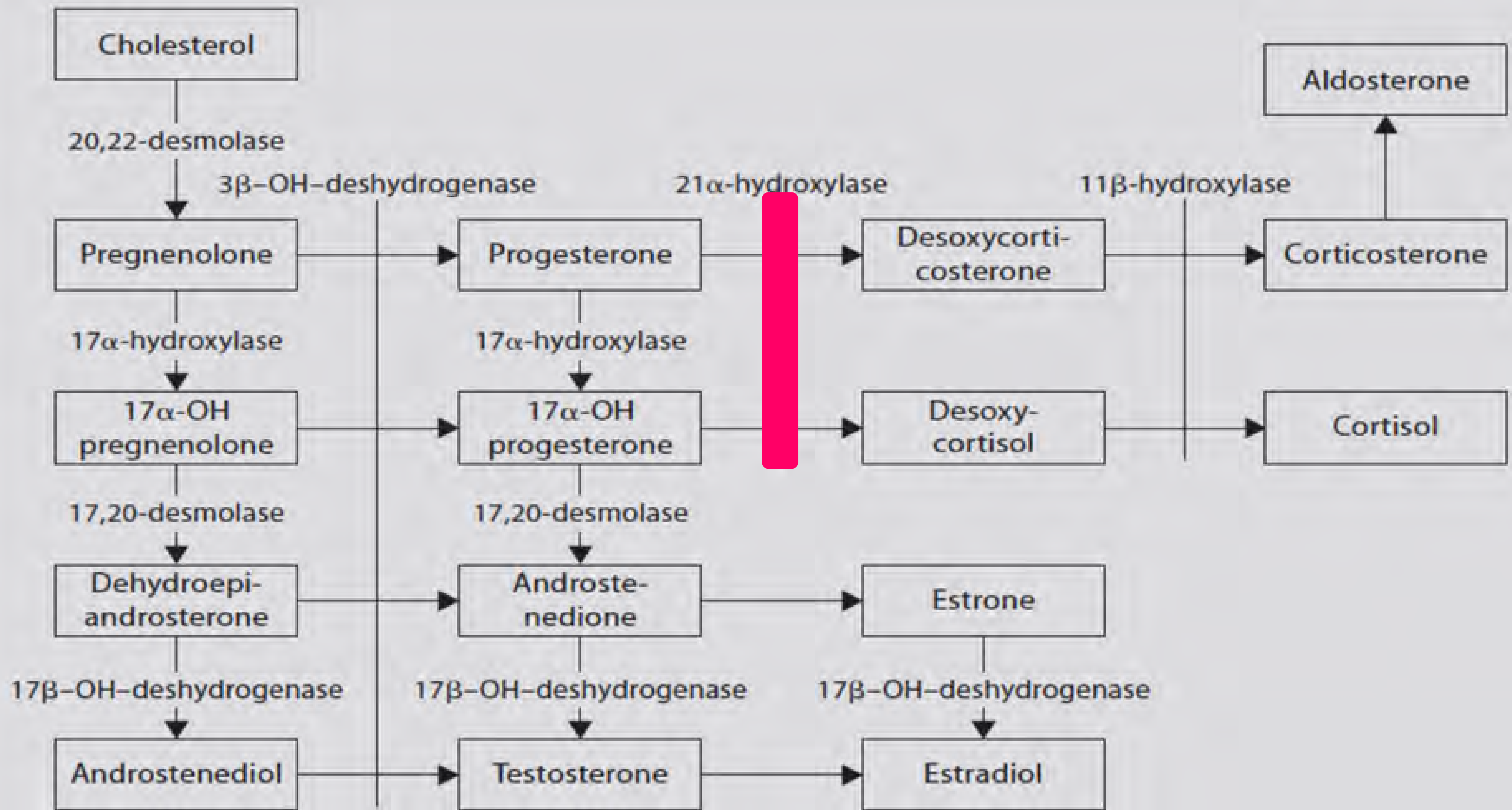
7.4. Les Hyperplasies congénital de la surrénal

Déficit en 21-hydroxylase

C'est le déficit le plus courant

il représente 85 à 90% des déficits enzymatiques de la corticosurrénale.

- Le tableau biologique est caractéristique. Il associe aux troubles hydro-électrolytiques :
  . baisse de la cortisolémie,
  . augmentation de l'ACTH
  . baisse de l'aldostérone,
  . augmentation de la rénine,
  . enfin et surtout, augmentation de la 17-hydroxyprogestérone.


Cholesterol
20,22-desmolase
3β–OH–deshydrogenase
21α-hydroxylase
11β-hydroxylase
Aldosterone
Pregnenolone
Progesterone
Desoxycorti-costerone
Corticosterone
17α-hydroxylase
17α-hydroxylase
17α-OH pregnenolone
17α-OH progesterone
Desoxy-cortisol
Cortisol
17,20-desmolase
17,20-desmolase
Dehydroepi-androsterone
Androste-nedione
Estrone
17β–OH–deshydrogenase
17β–OH–deshydrogenase
17β–OH–deshydrogenase
Androstenediol
Testosterone
Estradiol

7. Pathologies

7.4. Les Hyperplasies congénital de la surrénal

Déficit en 21-hydroxylase

- L'enquête génétique est essentielle pour pouvoir :

. prévenir la virilisation d'un fœtus féminin par un traitement systématique instauré dès le début de la grossesse (dexaméthasone),

. réaliser un diagnostic anténatal et préparer le traitement intensif du nouveau né atteint dès la naissance.

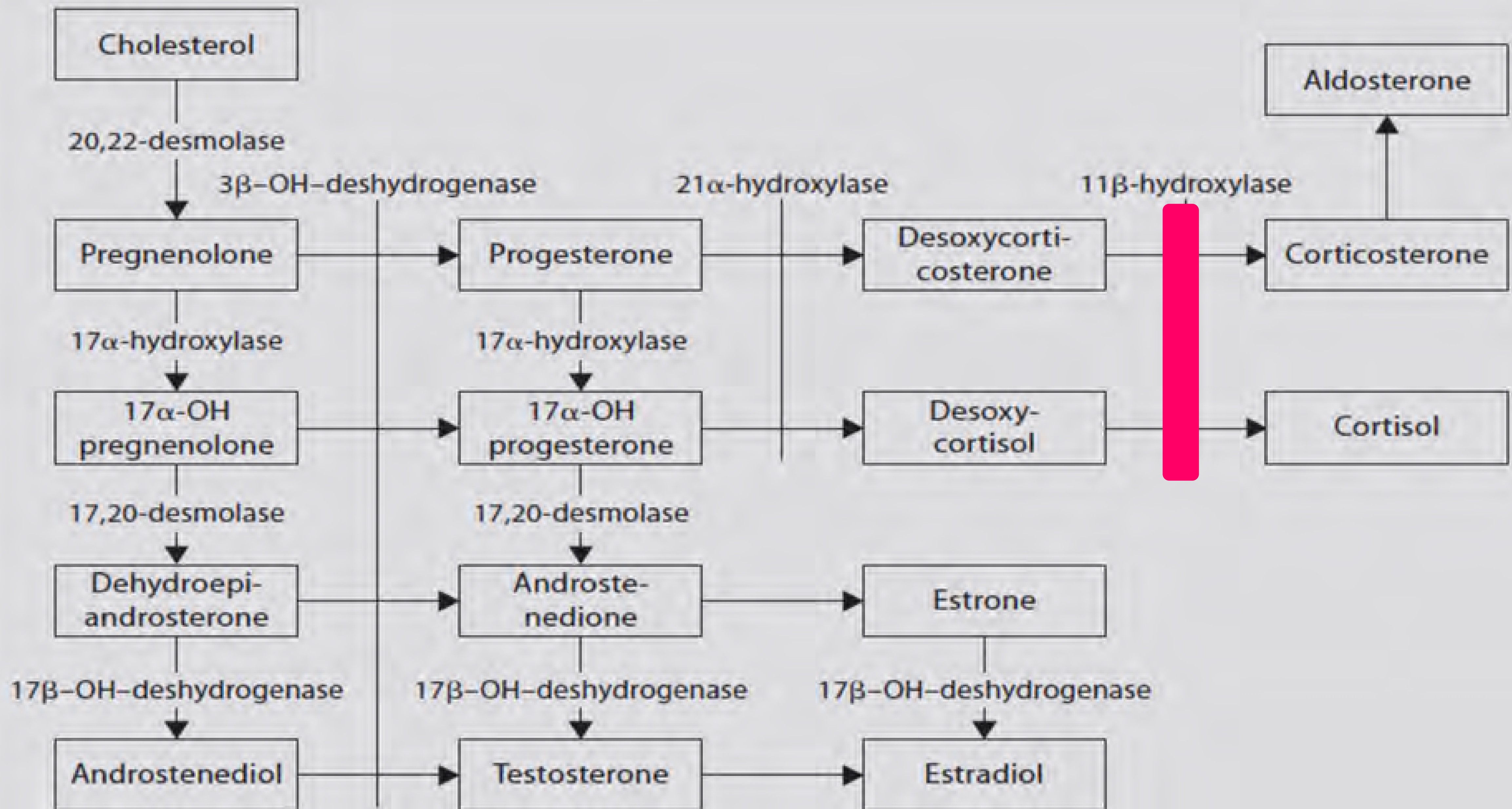
7. Pathologies

7.4. Les Hyperplasies congénital de la surrénal

Déficit en 11-hydroxylase

- Ils représentent 10 à 15% des hyperplasies congénitales des surrénales. C'est le gène CYP 11B1, régulé par l'ACTH et situé sur le chromosome 8, qui est en cause.

- Ce déficit se traduit cliniquement par un hypocorticisme mais sans perte de sel et avec hypertension artérielle en raison d'une accumulation de 11-désoxycorticostérone (D.O.C.), synthétisée dans la fasciculée.


Cholesterol
20,22-desmolase
3β–OH–deshydrogenase
21α-hydroxylase
11β-hydroxylase
Aldosterone
Pregnenolone
Progesterone
Desoxycorti-
costerone
Corticosterone
17α-hydroxylase
17α-hydroxylase
17α-OH
pregnenolone
17α-OH
progesterone
Desoxy-
cortisol
Cortisol
17,20-desmolase
17,20-desmolase
Dehydroepi-
androsterone
Androste-
nedione
Estrone
17β–OH–deshydrogenase
17β–OH–deshydrogenase
17β–OH–deshydrogenase
Androstenediol
Testosterone
Estradiol

7. Pathologies

7.4. Les Hyperplasies congénital de la surrénal

Déficit en 11-hydroxylase

- Le tableau biologique comporte :

  - ❑ Abaissement du cortisol avec élévation du 11-désoxycortisol, ou composé "S"

  - ❑ Augmentation de la D.O.C.

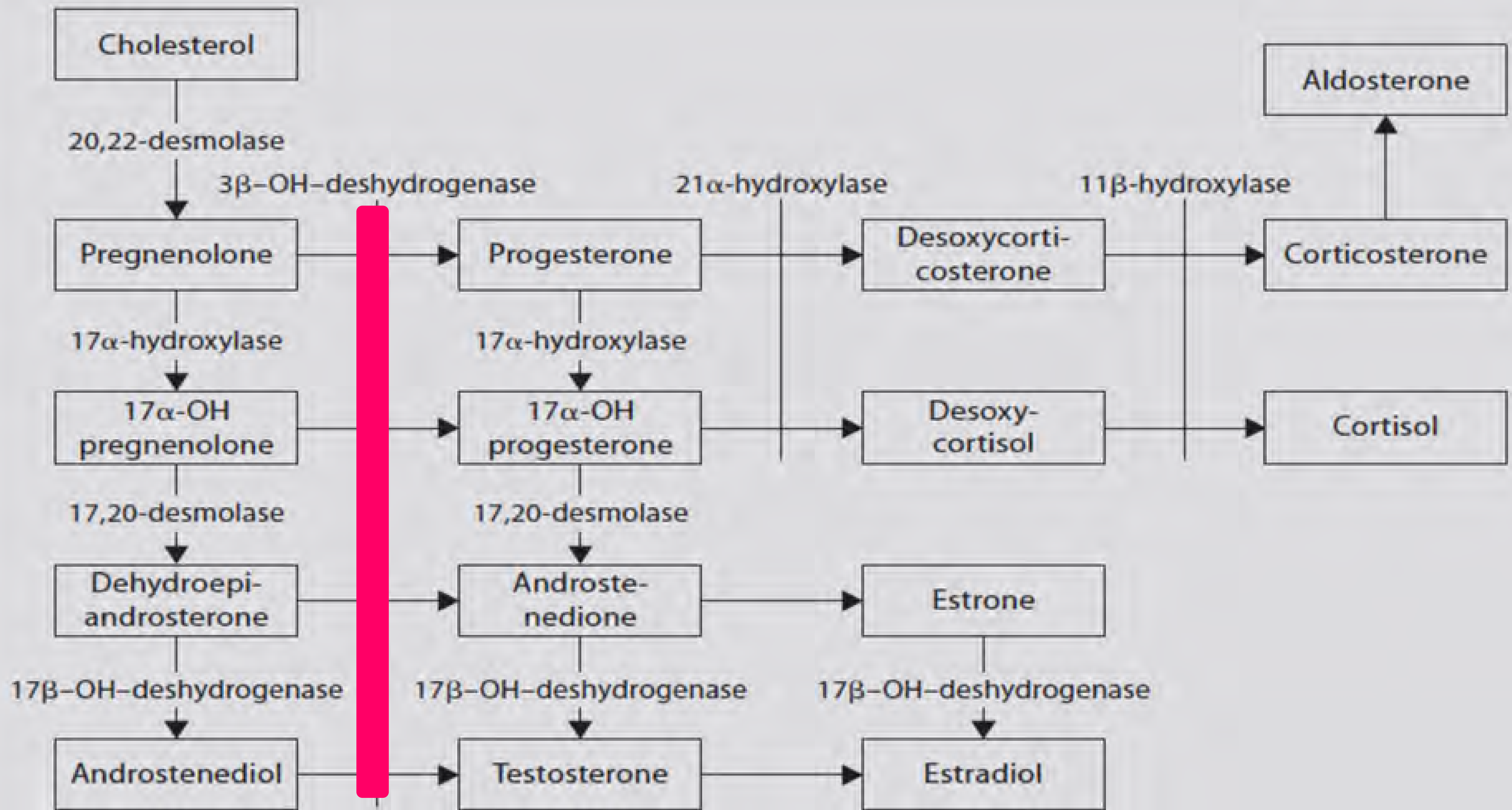
7. Pathologies

7.4. Les Hyperplasies congénital de la surrénal

Le déficit en 3-β HS déshydrogénase

- Il touche à la fois la stéroidogenèse gonadique et surrénale , avec défaut de virilisation du fœtus masculin , virilisation du fœtus féminin par transformation de la DHEA en testostérone au niveau du foie, syndrome de perte sel variable.

- Le bilan biologique objective la baisse du cortisol et de l'aldostérone, l'augmentation de l'ACTH, l'augmentation de la DHEA, enfin la diminution de la testostérone.


Cholesterol
20,22-desmolase
3β–OH–deshydrogenase
21α-hydroxylase
11β-hydroxylase
Aldosterone
Pregnenolone
Progesterone
Desoxycorti-costerone
Corticosterone
17α-hydroxylase
17α-hydroxylase
17α-OH pregnenolone
17α-OH progesterone
Desoxy-cortisol
Cortisol
17,20-desmolase
17,20-desmolase
Dehydroepi-androsterone
Androste-nedione
Estrone
17β–OH–deshydrogenase
17β–OH–deshydrogenase
17β–OH–deshydrogenase
Androstenediol
Testosterone
Estradiol

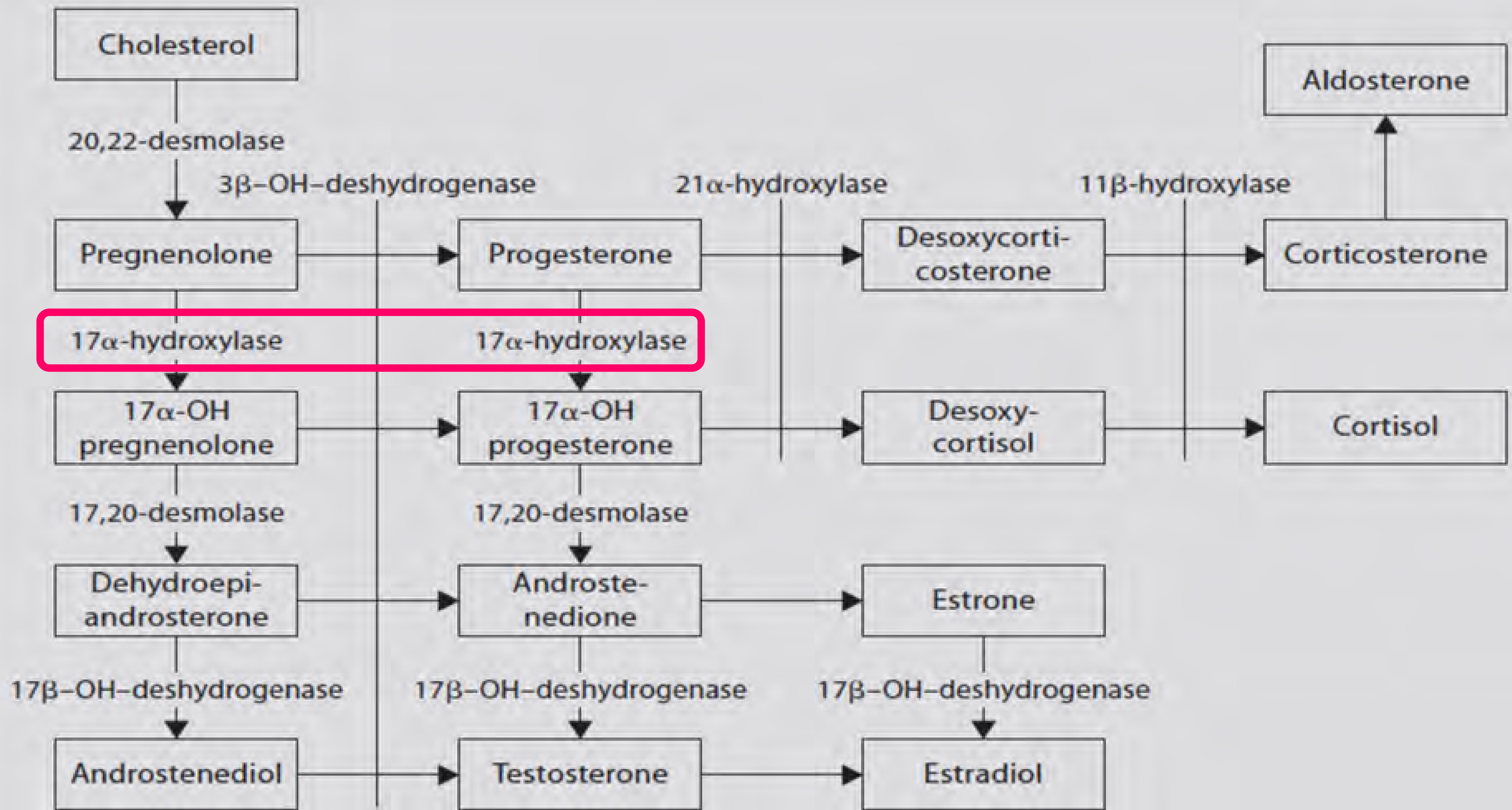
7. Pathologies

7.4. Les Hyperplasies congénital de la surrénal

Le déficit en 17-hydroxylase

- Un pseudohermaphrodisme chez le garçon et un impubérisme chez la fille, du fait de l'absence de synthèse de testostérone et donc d'estradiol ;

- l'insuffisance surrénale s'accompagne d'une hypertension artérielle en raison d'une synthèse anormale de D.O.C. au niveau de la fasciculée. La production d'aldostérone n'est pas touchée.


Cholesterol
20,22-desmolase
3β–OH–deshydrogenase
21α-hydroxylase
11β-hydroxylase
Aldosterone
Pregnenolone
Progesterone
Desoxycorti-costerone
Corticosterone
17α-hydroxylase
17α-hydroxylase
17α-OH pregnenolone
17α-OH progesterone
Desoxy-cortisol
Cortisol
17,20-desmolase
17,20-desmolase
Dehydroepi-androsterone
Androste-nedione
Estrone
17β–OH–deshydrogenase
17β–OH–deshydrogenase
17β–OH–deshydrogenase
Androstenediol
Testosterone
Estradiol

8. Unité Foeto placentaire

8.1 Physiologie

Le placenta

Secrétions placentaires

Elles servent :

- ❖ Au maintien de la grossesse par adaptation de l'organisme de la mère au statut de grossesse.
- ❖ A la croissance fœtale par le développement de l'unité Foeto-placentaire

8. Unité Foeto placentaire

8.1 Physiologie

Le placenta

Secrétions placentaires

Les Hormones STEROIDES

Il existe une **forte interdépendance** pour leur synthèse et leur utilisation entre **le Placenta et le Fœtus**

8. Unité Foeto placentaire

8.1 Physiologie

Les Hormones STEROIDES
PROGESTERONE

Rôle important dans le maintien au repos du myomètre (action myorelaxante sur les Fibres musculaires lisses) durant la grossesse pour éviter un avortement spontané ou un Travail (contractions du myomètre pour l'accouchement) prématuré.

8. Unité Foeto placentaire

8.1 Physiologie

Les Hormones STEROIDES

PROGESTERONE

Elle est produite essentiellement par le Corps Jaune Gravidique jusqu'à la 9-10ème semaine

Puis à partir de la 11ème semaine , le placenta en produit assez pour permettre le maintien de la grossesse

8. Unité Foeto placentaire

8.1 Physiologie

Les Hormones STEROIDES
PROGESTERONE

La Progestérone est synthétisée à partir de :

- Soit de la Prégnénolone maternelle issue du Cholestérol circulant maternel
- Soit de la Prégnénolone fœtale

8. Unité Foeto placentaire

8.1 Physiologie

Les Hormones STEROIDES
PROGESTERONE

Les 3/4 de cette Progestérone Placentaire passe chez la mère qui l'élimine

Le reste passe chez le fœtus qui s'en sert pour :

- ✓ Fabriquer les précurseurs des CORTICOSTEROIDES
- ✓ Fabriquer les précurseurs des ANDROGENES

8. Unité Foeto placentaire

8.1 Physiologie

Les Hormones STEROIDES

OESTROGENES

Rôle important dans l'implantation embryonnaire par l'augmentation de taille de l'utérus et dans le développement de la glande mammaire

On distingue :

- ✓ OESTRONE
- ✓ OESTRADIOL
- ✓ OESTRIOL

8. Unité Foeto placentaire

8.1 Physiologie

Les Hormones STEROIDES

OESTROGENES

Ils sont d'origine LUTEALE jusqu'à 6-8ème semaine

A partir de la 12ème semaine, il y a une forte augmentation jusqu'à la fin de la grossesse, des œstrogènes qui traduit la participation de l'unité Foeto-placentaire à leur synthèse

8. Unité Foeto placentaire

8.1 Physiologie

Les Hormones STEROIDES

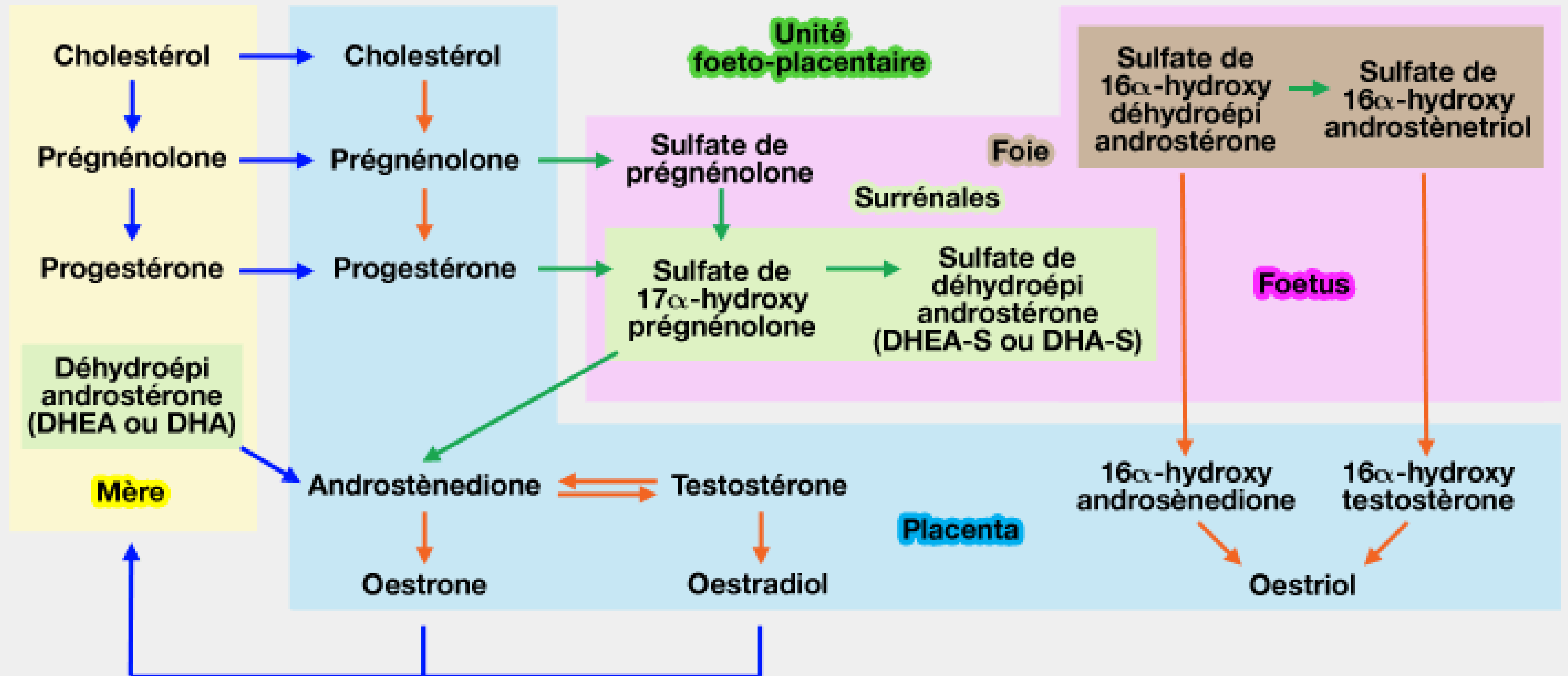
OESTROGENES

Très forte augmentation de l'OESTRIOL : synthétisée à partir de précurseurs ayant subi une étape métabolique hépatique fœtale, et qui proviennent exclusivement des corticosurrénales fœtales

OESTRONE et OESTRADIOL : sont eux synthétisés à partir de précurseurs provenant des corticosurrénales maternelles et fœtales et ce, en quantité équivalentes

8. Unité Foeto placentaire

8.1 Physiologie

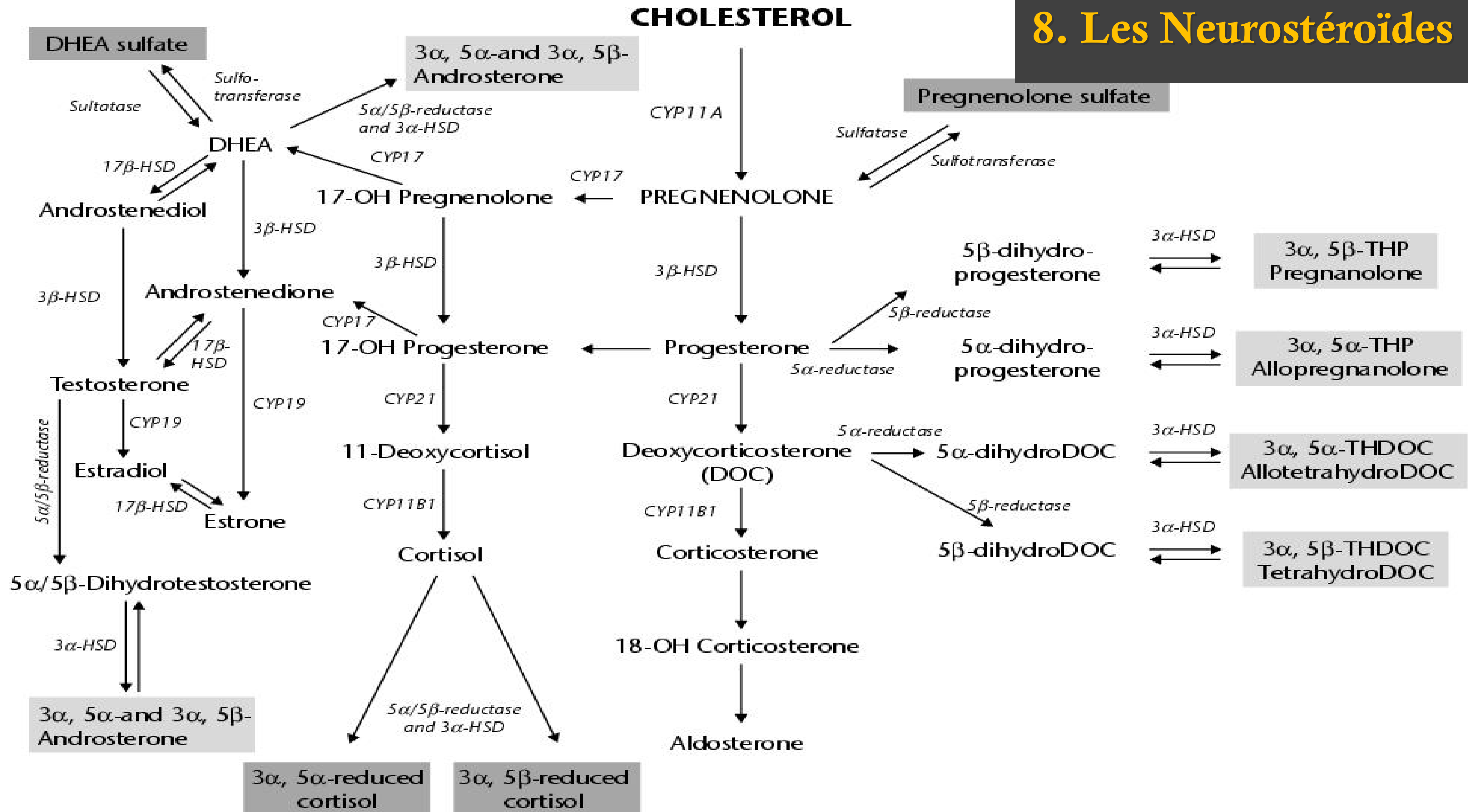


8. Les Neurostéroïdes

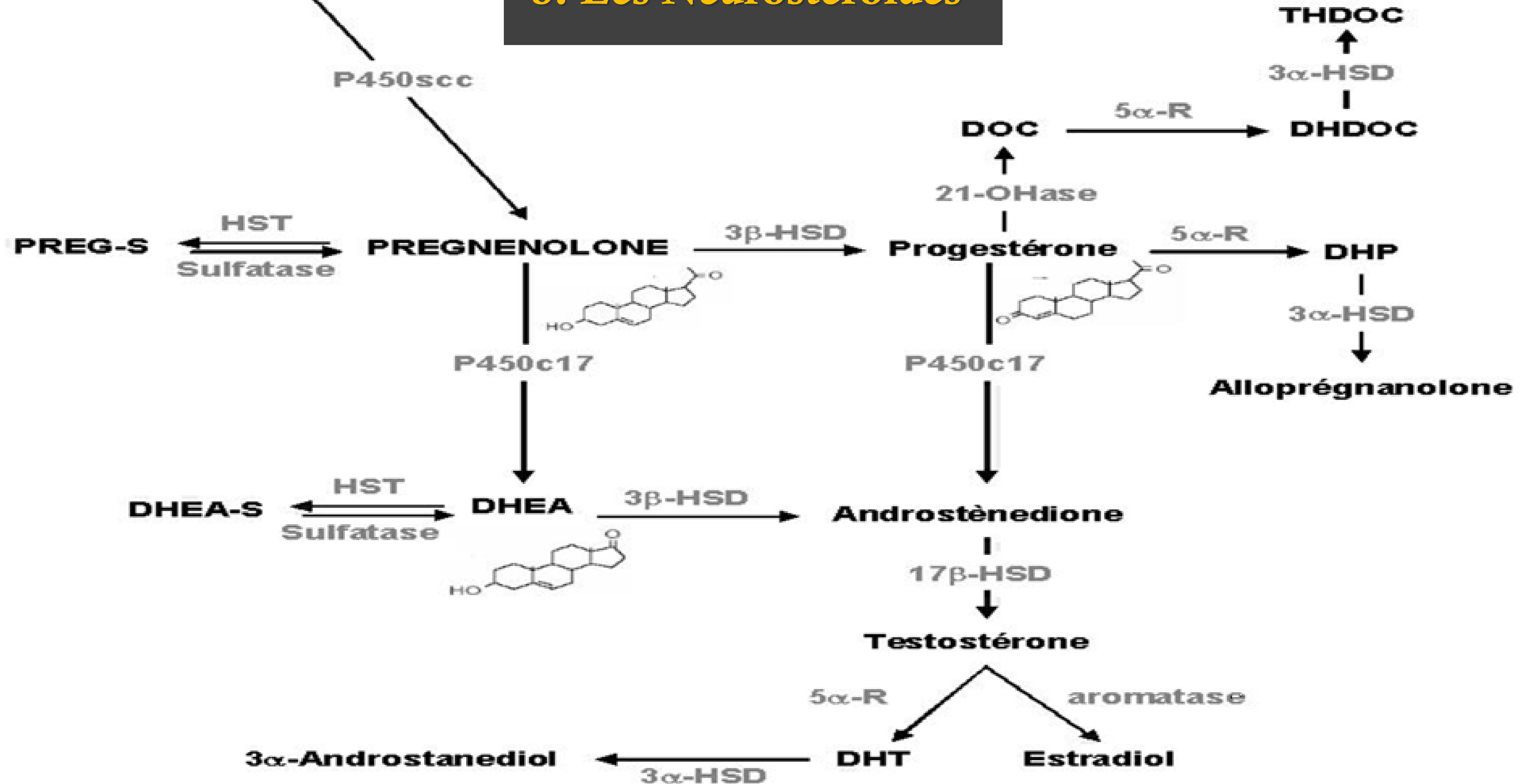
Les Neurosteroides aussi appelé stéroïdes neuroactif, sont des hormones stéroïdes synthétisés de novo au niveau du cerveau (cellules gliales+++, neurones) ou bien des hormones stéroïdes issues de la circulation sanguine qui subissent des conversions au niveau du cerveau.

Ces Neurostéroïdes modifie le fonctionnement neuronal soit grâce a des canaux ionique ligand dépendant ou autres récepteur exprimé a la surface cellulaire soit par une modification de l'expression génique grâce a des récepteurs nucléaire.

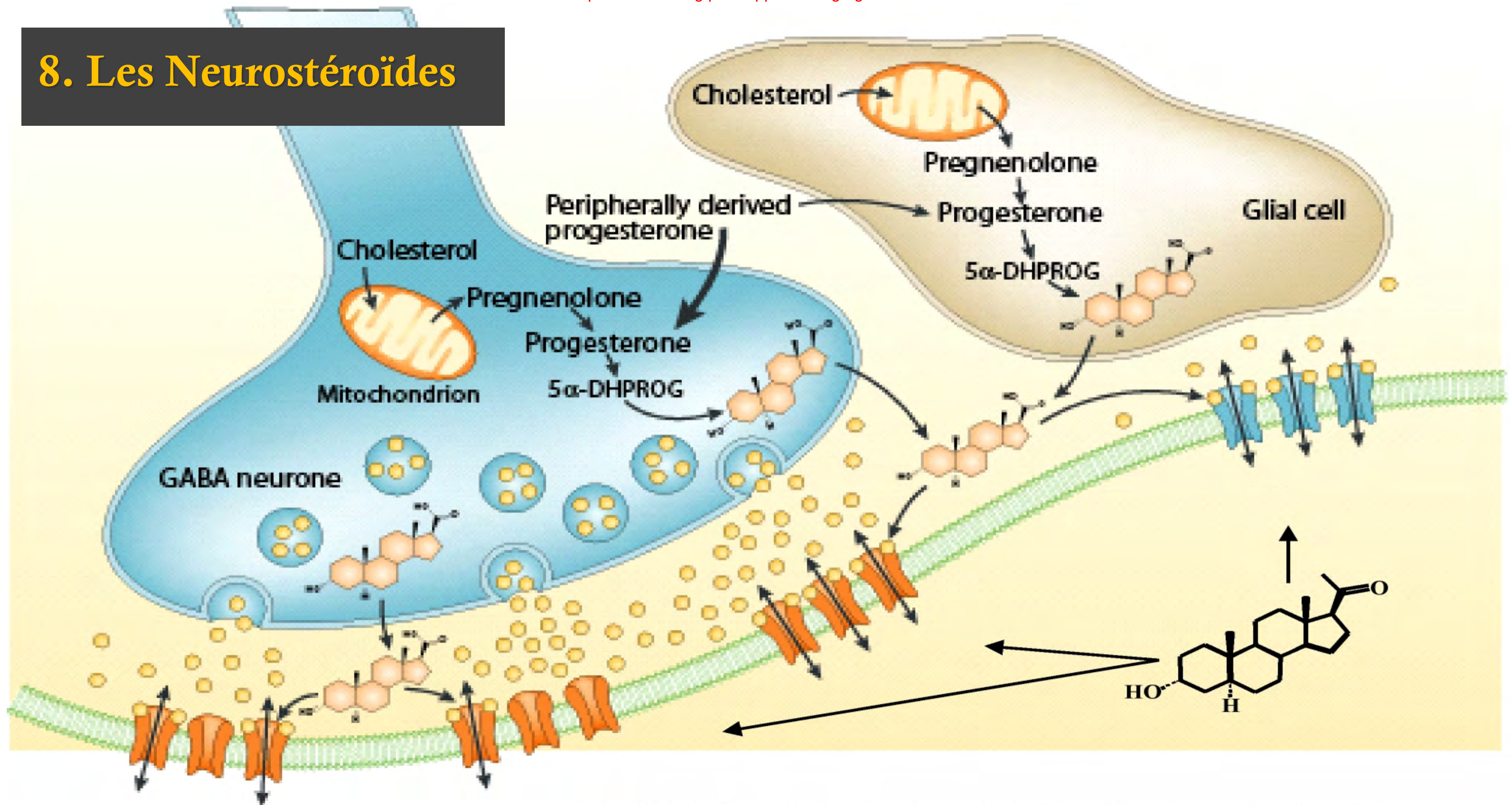
8. Les Neurostéroïdes



8. Les Neurostéroïdes



8. Les Neurostéroïdes



Belelli and Lambert, Nat.Rev.Neurosci, 2005

8. Les Neurostéroïdes

Les principales enzymes intervenant dans la synthèse des Neurostéroïdes sont:

1)sulfotransferase et sulfatas

2) 3-α HSD(hydroxy steroide déshydrogénase)

3) 5-α réductase et 5-β réductase

8. Les Neurostéroïdes

Neurosteroides inhibiteur de la transmission neuronal

les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- de la progesterone	**3α,5α- tetrahydroprogesterone (Allopregnanolone)**
	3α,5β- tetrahydroprogesterone (pregnanolone)
les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- de la deoxycorticosterone	**3α,5α- tetrahydrodesoxycorticosterone (allotetraDOC)**
	3α,5β- tetrahydrodesoxycorticosterone (tetraDOC)
les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- de la dehydroepiandrosterone (DHEA)	**3α, 5α- androsterone**
	3α,5β-androsterone
les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- de la testosterone	**3α, 5α-androstanol**
	3α,5β-androstanol

8. Les Neurostéroïdes

Neurosteroides activateur de la transmission neuronal

L'ester sulfate de la pregnenolone	**PREGNENOLONE S**
L'ester sulfate du DHEA	**DHEAS**
les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- du cortisol	**3α,5α-reduced cortisol**
	3α,5β-reduced cortisol